

Aus der Kinderklinik der
Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor : Professor Dr. F.H.Dost)

PHARMAKODYNAMISCHE PHONOKARDIOGRAPHIE
MIT ALUPENT IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Marianne Knoll
aus Neurode/Schlesien

Gießen 1970

Aus der Kinderklinik der Justus Liebig-Universität
Gießen
(Direktor: Professor Dr. F.H. Dost)

Pharmakodynamische Phonokardiographie mit Alupent
im Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen
Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Marianne Knoll
aus
Neurode/Schlesien

Gießen 1970

Dekan : Professor Dr. E. Habermann
Referent : Professor Dr. H. W. Rautenburg
Korreferent : Professor Dr. H. J. Dengler



<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
I <u>Einleitung und Fragestellung</u>	4
II <u>Allgemeiner Teil</u>	6
II 1. Der Teststoff	6
II 1.1 Zur Geschichte und Chemie des Alupent	6
II 1.2 Zur Pharmakologie des Alupent	7
II 2. Untersuchungsmaterial	12
II 3. Zur Untersuchungsmethodik	14
II 3.1 Untersuchungsverfahren	14
II 3.2 Applikation und Dosierung	15
II 3.3 Zeitpunkt des Wirkungseintritts und des Wirkungsmaximums	16
II 3.4 Verträglichkeit von Alupent zu Testzwecken	16
II 3.5 Zur Auswertung der Versuchskurven	17
III <u>Spezieller Teil</u>	18
III 1. Das Phonokardiogramm herzgesunder Kinder unter Einwirkung von Alupent	18
III 1.1 Die Lautstärke der Herztöne	18
III 1.1.1 Korrelation zwischen Hämodynamik und I. Herzton unter Alupent	19
III 1.1.2 Hämodynamik und II. Herzton unter Alupent	22
III 1.2 Über das Neuauftreten von Herzgeräuschen unter Alupent	22
III 2. Das akzidentelle systolische Geräusch herzgesunder Kinder	23
III 2.1 Definition, Häufigkeit und Charakteristik des akzidentellen systolischen Geräusches	23
III 2.2 Das akzidentelle systolische Geräusch unter Einwirkung von Alupent	25
III 2.3 Hämodynamik und phonokardiographisches Verhalten des akzidentellen systolischen Geräusches unter Alupent	26

	<u>Seite</u>
III 3. Das Phonokardiogramm herzkranker Kinder unter der Einwirkung von Alupent	28
III 3.1 Ventrikelseptumdefekt	28
III 3.2 Vorhofseptumdefekt (und weitere Fehler mit Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene)	30
III 3.3 Ductus arteriosus apertus	33
III 3.4 Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum	35
III 3.5 Aortenstenose	38
III 3.6 Fallot'sche Tetralogie	39
III 3.7 Kombinierte Herzmißbildungen	41
III 3.7.1 Aortenisthmusstenose mit Ductus arteriosus apertus	41
III 3.7.2 Valvuläre Pulmonalstenose mit Ventrikelseptumdefekt	43
III 3.8 Seltenerere angeborene Herzmißbildungen	45
III 3.8.1 Eisenmenger-Reaktion bei Ventrikelseptumdefekt	45
III 3.8.2 Singulärer Ventrikel mit Truncus arteriosus communis	46
III 3.8.3 Pulmonalklappenmißbildung	47
IV <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	47
V <u>Zusammenfassung</u>	56
VI <u>Literaturverzeichnis</u>	58

I Einleitung und Fragestellung

In den letzten fünfzehn Jahren hat die Herz- und Gefäßchirurgie gewaltige Fortschritte gemacht. Das ist nicht zuletzt der modernen Operationstechnik zu verdanken, die es ermöglicht, die Herzkammern zu eröffnen, während der Blutkreislauf mittels einer Herzlungenmaschine aufrecht erhalten wird. Damit sind viele angeborene und erworbene Herzfehler korrigierbar geworden.

Auch auf dem Gebiet der Herzdiagnostik blieben die Bemühungen der Forschung nicht erfolglos; so ist die diagnostische Auskultation von Herzschallphänomenen bereits im Jahre 1819 durch LAENNEC bekannt geworden. Seitdem stellt sie einen wichtigen Bestandteil jeder kardiologischen Untersuchung dar. Die graphische Darstellung des akustischen Phänomens Herzschall, d. h. die optische Transformation desselben, nennt man Herzschallkurve oder Phonokardiogramm. Sie wurde erstmals Ende des vorigen Jahrhunderts von HÜRTHLE (26) eingeführt, erlangte jedoch erst durch die Fortschritte der Elektrotechnik mit den Verbesserungen in der Registrierung und Verstärkung der Schallkurven ihre heutige Bedeutung.

Beim Phonokardiogramm handelt es sich um ein Amplituden-Zeitdiagramm, das dem Arzt die Möglichkeit gibt, die mit dem Gehör subjektiv wahrgenommenen Herzschallphänomene auf dem Papier zu objektivieren. Die Herzschallphänomene werden damit zu einer meßbaren Größe. Form, Lage innerhalb des Herzzyklus und Frequenzmuster der Herzschallphänomene im Phonokardiogramm können zur Erkennung bzw. Unterscheidung einzelner Herzfehler nutzbar gemacht werden. Das Phonokardiogramm gehört zusammen mit Anamnese, Allgemeinuntersuchung, EKG, Röntgen, Blutbild und Hämatokrit zur sogenannten kardiologischen Vorfelddiagnostik. Spezielle Untersuchungsverfahren wie Herzkatheterisierung, Angiokardiographie etc., die aufwendig und nicht völlig risikolos sind, werden für die präoperative Differentialdiagnostik benötigt.

Mit dem Amylnitrit-Test hat vor allem RAUTENBURG (34 c) eine einfache und schnell durchzuführende Untersuchungsmethode zur Differenzierung von Herzschallphänomenen angegeben, die bei der kardiologischen Vorfelddiagnostik und auch für den Arzt in der Praxis eine Hilfe bei der Differentialdiagnose von Herzfehlern sein kann.

Dabei wurde von der Beobachtung ausgegangen, daß mit Hilfe eines Pharmakons die Hämodynamik eines Herzfehlers gezielt beeinflusst werden kann, so daß sich im Phonokardiogramm die Amplitude der Herztöne bzw. der entsprechenden Herzgeräusche in gesetzmäßiger Weise ändert. Das ist ein meßbares und damit vergleichbares Kriterium. Derartige Untersuchungsverfahren wurden von RAUTENBURG (34 b, d) als pharmakodynamische Phonokardiographie bezeichnet.

Bisher sind bereits folgende Stoffe als pharmakodynamisch-phonokardiographische Teststoffe untersucht worden:

Amylnitrit (RAUTENBURG, 34 c; VOGELPOEL und Mitarb., 40 a), Serotonin (ENDRYS u. BARTOVA, 11), Noradrenalin (SOLOFF und Mitarb., 36), Phenylephrine (VOGELPOEL und Mitarb., 40 b, c), Mephenterminsulfat (CREVASSE, 7), Methoxamine (ENDRYS u. BARTOVA, 11) sowie Veritol (KNOLL, 27). (Zusammenstellung siehe RAUTENBURG, 34 d).

Unsere Aufgabe war es, das Sympathikomimetikum Alupent auf seine pharmakodynamisch-phonokardiographische Wirkung hin zu untersuchen.

Bei den im Zeitraum von anderthalb Jahren an 62 Kindern durchgeführten Untersuchungen mit Alupent beschäftigten uns folgende Fragen:

1. Wie verändert sich unter dem Einfluß von Alupent das Phonokardiogramm von herzgesunden Kindern ?

2. Wie verhält sich die Amplitude von akzidentellen systolischen Herzgeräuschen unter Alupent ?
3. Welche charakteristischen Veränderungen erfahren die Geräusche herzkranker Kinder unter Alupent ?
4. In welcher Wechselbeziehung stehen die unter Alupent erhaltenen Amplitudenveränderungen mit den unter Alupent induzierten hämodynamischen Umstellungen des Kreislaufs ?
5. Ergeben sich differentialdiagnostische Möglichkeiten bei der Verwendung von Alupent zur pharmakodynamischen Phonokardiographie ?

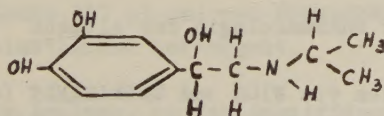
Diese Untersuchungen wurden angeregt durch Herrn Professor Dr. H.W. RAUTENBURG, Leiter der kardiologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Gießen, dem ich für die Überlassung des Themas herzlichst danke.

II Allgemeiner Teil

II 1. Der Teststoff

II 1.1 Zur Geschichte und Chemie des Alupent

Auf der Suche nach neuen sympathikomimetischen Bronchodilatoren, die nicht wie Adrenalin in ihrem broncholytischen Effekt durch starke Nebenwirkungen auf den Kreislauf im Sinne einer Vasokonstriktion begrenzt werden, wurde in den Laboratorien der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, eine Reihe adrenalin-ähnlicher Körper synthetisiert. Unter diesen war das Isopropyl-Adrenalin, welches heute den Handelsnamen Aludrin trägt.

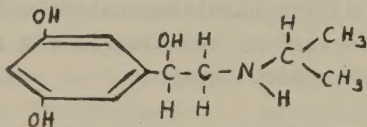


Aludrin =

1-(3,4 Dihydroxyphenyl)-1 hydroxy-2 isopropyl-aminoäthan-

Sulfat

Im Rahmen weiterer Untersuchungen wurde ebenfalls bei der Firma C.H. Boehringer Sohn das Resorcinäthanolisopropylamin Th 152 (Alupent), das mit Aludrin strukturisomer ist, entwickelt mit dem Ziel, eine broncholytische Substanz von größerer Stabilität zu erhalten.



Alupent =

1-(3,5 Dihydroxyphenyl)-1 hydroxy-2 isopropyl-aminoäthansulfat

Die Resorcinäthanolamine unterscheiden sich von den Brenzkathechinaminen dadurch, daß beide Hydroxylgruppen des Phenylkerns in Metastellung stehen. Diese Verbindungen wurden erstmals von BLASCHKO (4) im Jahre 1952 erwähnt. Der Autor schreibt, daß nicht nur die verschiedenen biogenen und synthetischen Kathecholamine durch die Aminoxydase oxydiert werden, sondern man auch mit Hilfe dieser zu den Resorzinderivaten kommen kann.

Alupent stellt die racemische Form von zwei optisch aktiven Isomeren dar (ENGELHARDT und Mitarb., 12). WICK und ENGELHARDT, 41) fanden mit Hilfe von Tierexperimenten an Katzen, Meerschweinchen und Ratten, daß von den optisch aktiven Isomeren des Resorzinäthanolisopropylamins die linksdrehende Form an verschiedenen Testobjekten 130 bis 560 mal wirksamer ist.

II 1.2 Zur Pharmakologie des Alupent

Den Ergebnissen von WICK und ENGELHARDT (41) zufolge beeinflusst eine Substitution am Stickstoffatom bzw. eine Verlängerung der Seitenkette am Stickstoff die Wirkung

der Resorzinäthanolamine in ähnlicher Weise, wie das auch bei entsprechender Abwandlung der Kathecholamine, wie zum Beispiel des Adrenalins zu Isopropyladrenalin (Aludrin), feststellbar ist.

Von Aludrin weiß man, daß es eine sympathomimetische Substanz mit ausschließlicher spezifischer Affinität zu den Beta-Rezeptoren ist (ELLIOT und GORLIN, 10), denn letztere sind nach AHLQUIST (1) im wesentlichen erregt bei:

1. der Steigerung der Herzfrequenz sowie der Zunahme der Kontraktionskraft des Myokards,
2. der Vasodilatation,
3. der Tonussenkung der Bronchialmuskulatur.

Den Beweis dafür, daß Alupent ebenfalls spezifisch die Beta-Rezeptoren erregt, führten WICK und ENGELHARDT (41) an isolierten Präparaten von Herzvorhof und Trachealkette der Katze, indem sie die Alupentwirkung, nämlich die deutliche Steigerung der Herzfrequenz sowie die Relaxation der Trachealkette mit dem Beta-Rezeptorenhemmstoff Dichlorisoproterenol blockierten.

Im folgenden Kapitel sollen die drei wesentlichen Angriffspunkte der pharmakologischen Wirkung von Alupent näher beschrieben werden.

ad 1. Herzwirkung

Alupent hat auf das Herz einen positiv chronotropen, inotropen und dromotropen Effekt, wie aus Untersuchungen an Herzpräparaten verschiedener Spezies (ENGELHARDT und Mitarb., 12) sowie aus Versuchsreihen von SPITZBARTH und ALBERS (37 c) und von HOHNLOSER (24) am Menschen übereinstimmend hervorgeht.

Zwecks eingehender Analyse, wo der Angriffspunkt der Chronotropie liegt, wurden rechter und linker Vorhof

sowie der Papillarmuskel der Katze getrennt hinsichtlich ihrer Ansprechbarkeit auf Alupent geprüft. Dabei wurde offenbar, daß besonders der den Schrittmacher tragende rechte Vorhof empfindlich ist, wie es schon für Aludrin nachgewiesen worden ist (ENGELHARDT und Mitarb., 12). Allerdings ist die spezifische Wirkung auf den Sinusknoten bei letzterem signifikanter, während die Empfindlichkeitsunterschiede der einzelnen Organpräparate gegenüber Alupent weniger ausgeprägt waren. Bei der gewählten Versuchsanordnung wurde der linke Vorhof 3 mal, der Papillarmuskel 12 bis 13 mal weniger empfindlich gefunden als der rechte Vorhof. Nach überschwelligem, inotrop wirkenden Dosen am linken Vorhof trat in 25 % der Fälle eine Spontanaktivität auf. Außerdem führte Alupent bei 20-200 mg/ml Lsg. zu einer Senkung der Reizschwelle um 3-9 %.

Das Reizleitungssystem wird nicht geschädigt. Am Meerschweinchen war nach Dosen von 1-100 mg/kg i.v. nicht ein einziges Mal eine Störung des Erregungsablaufs zu beobachten. Auch beim Menschen findet man im EKG keine pathologischen Veränderungen. Eine Verkürzung der PQ-Zeit überschreitet nicht das frequenzbedingte Maß.

Infolge des Anstiegs der Herzfrequenz nehmen alle zeitlichen Funktionsphasen der Herzaktion ab. Besonders auffällig soll die Verkürzung der Austreibungszeit sein. Beim erwachsenen Menschen mit gesundem Kreislauf werden nach SPITZBARTH und ALBERS (37 c) alle zeitlichen Unterabschnitte der Systole wie Umformungszeit, Druckanstiegszeit und Austreibungszeit kürzer. Besonders deutlich ist dieser Effekt nach i.v. und s.c. Injektionen. Demgegenüber betont HOHNLOSER (24) auf Grund seiner Untersuchungen bei Hypertonikern, er habe keine charakteristischen Veränderungen der Umformungszeit feststellen können; die Verkürzung der Anspannungszeit, die die Summe von Umformungszeit und Druckanstiegszeit ist, sei nur auf Kosten der Druckanstiegszeit gegangen.

Der beträchtliche Anstieg des Herzminutenvolumens (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c; DAUM und Mitarb., 8)

soll nach i.v. Injektion bis zu 100 % betragen, bei subcutaner Applikation dagegen bis über 40 % des Ausgangswertes erreichen; er ist das Ergebnis sowohl der Frequenzsteigerung als auch der Zunahme des Schlagvolumens.

ad 2. Gefäßwirkung

Der periphere Widerstand, der nach Übereinstimmender Aussage von SPITZBARTH und ALBERS (37 c) sowie von HOHNLOSER (24) unter Alupent um etwa 30 % abnimmt und die Folge einer Vasodilatation im Arteriolenbereich des großen Kreislaufs ist, verhält sich umgekehrt wie das Schlagvolumen. Diese Abnahme erfolgt nicht brüsk, sondern im Verlauf der ersten 6-10 Minuten nach der i.v. Injektion und hält sich anschließend auf niedriger Ebene. Von der Regel abweichend, nämlich gleichbleibend, verhielt sich lediglich der periphere Widerstand bei Hypertonikern, denen 0,75 mg Alupent i.m. injiziert worden waren (HOHNLOSER, 24). Bei diesen Patienten stieg die Volumenelastizität des aortalen Windkessels an.

Im allgemeinen stellt man nach Alupent jedoch keine signifikante Änderung des Volumenelastizitätskoeffizienten fest.

Hinsichtlich des Verhaltens der Pulswellengeschwindigkeit im aortalen Windkessel beschreiben SPITZBARTH und ALBERS (37 c) nach i.v. Applikation eine Verzögerung bis zu 15 % des Ausgangswertes, nach s.c. Applikation dagegen keine wesentlichen Veränderungen. Auch HOHNLOSER (24) konnte nach i.m. Injektion bei Hypertonikern eine Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit nachweisen.

Diese ganzen, eben geschilderten Veränderungen am Herzen und an der Gefäßperipherie müssen sich auch auf den Blutdruck auswirken. Bei i.v. Verabfolgung gelangt

Alupent schnell in großer Menge ins Blut, so daß die Leistungssteigerung des Herzens und die Vasodilatation im Arteriolenbereich gleichzeitig stattfinden. Als Resultat ergibt sich nach 3-4 Minuten ein Anstieg des systolischen Blutdrucks bis zu 30 mm Hg und ein schwächerer Abfall des diastolischen Blutdrucks um 5-10 mm Hg. Bei der s.c. Injektion überwiegt dagegen anfänglich die Vasodilatation, während sich die Steigerung des Herzminutenvolumens erst in einer zweiten Phase bemerkbar macht. Entsprechend erreicht der diastolische Blutdruck um 4-5 Minuten früher seinen Tiefstpunkt als der systolische Blutdruck sein Maximum (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c). Bei oraler Gabe von Alupent ist nur noch eine Senkung des diastolischen Blutdrucks feststellbar. In jedem Fall, gleichgültig bei welcher Applikationsart, kommt eine Senkung des diastolischen Blutdrucks zur Beobachtung. Die Blutdruckamplitude ist deshalb immer vergrößert (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c).

Mit dem Einfluß des Alupent auf die Gefäße des kleinen Kreislaufs und damit auf die Blutzirkulation in der Lunge beschäftigen sich im Jahre 1967 DAUM und Mitarb. (8). Sie führten ihre Untersuchungen an acht Patienten mit chronischer Bronchitis und obstruktivem Lungenemphysem durch und kamen zu dem Ergebnis, daß Alupent bei s.c. Injektion eine geringe Drucksenkung im rechten Vorhof, in der rechten Kammer, in der Arteria pulmonalis wie auch im pulmonalen Kapillarbereich bewirkt. Diese Drucksenkung soll durch eine Herabsetzung des totalen Lungengefäßwiderstandes hervorgerufen werden, wobei es zu einer verstärkten Blutfüllung der Lungenkapillaren kommt.

Dagegen wurden an der Universitäts-Kinderklinik Gießen nach bisher noch nicht veröffentlichten Versuchen mit blutiger Messung des systolischen und diastolischen Drucks in der Arteria pulmonalis nach intrakardialer

Alupent-Gabe während einer Herzkatheterisierung keine signifikanten Abweichungen der Druckwerte von denjenigen vor der Alupent-Applikation gefunden. Die Untersuchungen wurden an 14 Patienten mit verschiedenen Angiokardiopathien vorgenommen.

ad 3. Bronchodilatatorische Wirkung

Die bronchodilatatorische Wirkung des Alupent wurde von GÜNTHER (18) schon 1961 an Hand von klinischen Experimenten an erwachsenen Patienten mit asthmatischer Dyspnoe nachgewiesen. In den letzten Jahren haben viele Autoren (STIKSA und Mitarb., 38; BAACKE, 3; HAMM und FABEL, 19; ZIDEK, 44; HERBER und SESSNER, 21, HESS, 22 sowie KRACKHARDT und SCHNEIDER, 28; u.a.) diese günstige Wirkung des Alupent auf das Asthma bronchiale beschrieben.

II 2. Untersuchungsmaterial

Die im folgenden geschilderten Untersuchungen wurden während eines Zeitraums von 18 Monaten an der Universitäts-Kinderklinik Gießen an Patienten durchgeführt, die zur speziellen Herzdiagnostik mit angeborenen Herzfehlern für eine Woche stationär aufgenommen worden waren. Für die Versuche an herzgesunden Kindern und Kindern mit akzidentellem systolischem Geräusch wurde auf Patienten aus der Kinderpoliklinik sowie von den übrigen Krankenstationen zurückgegriffen, bei denen kein Herz- oder Gefäßleiden vorlag.

Insgesamt wurde die pharmakodynamisch-phonokardiographische Wirkung des Alupent bei 62 Kindern im Alter von 3-15 Jahren geprüft. Jüngere Patienten wurden mit Rücksicht auf die der Injektion folgende psychische Erregung nicht untersucht (s. Seite 16).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verschiedenen Diagnosen der untersuchten Kinder.

Diagnose der Patienten	Zahl der Untersuchungen
herzgesunde Kinder ohne feststellbares Herzgeräusch	10
herzgesunde Kinder mit akzidentellem systolischem Herzgeräusch	10
Ventrikelseptumdefekt	10
Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp	1
" vom Secundumtyp	3
Pulmonalvenenfehleinmündung in den rechten Vorhof	1
Canalis atrioventricularis communis	2
Ductus arteriosus apertus	7
valvuläre Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum	5
valvuläre Aortenstenose	1
Fallot'sche Tetralogie	4
Aortenisthmusstenose mit Ductus arteriosus apertus	2
valvuläre Pulmonalstenose mit Ventrikelseptumdefekt	2
seltene angeborene Herzfehler	4

Bei den 4 zuletzt genannten Patienten handelt es sich um 2 Kinder mit EISENMENGER-Reaktion, einem Kind mit singulärem Ventrikel und Truncus aorto-pulmonalis und um ein Kind mit einer Pulmonalklappenmißbildung.

Wie die Tabelle zeigt, sind nicht nur spezielle Formen von Herz- und Gefäßmißbildungen untersucht worden, sondern es wurde versucht, einen repräsentativen Querschnitt durch das gesamte pädiatrisch-kardiologische Krankengut

zu erhalten.

II 3. Zur Untersuchungsmethodik

II 3.1 Untersuchungsverfahren

Bei den hier beschriebenen pharmakodynamisch-phono-kardiographischen Untersuchungen stützten wir uns im wesentlichen auf die Anweisungen zur Durchführung des Amylnitrit-Tests im Kindesalter von RAUTENBURG (34 a). Am liegenden Patienten wurde das Ruhephonokardiogramm und die Ableitung II des Extremitäten-EKG nach Eindhoven zwecks Ermittlung der Ausgangswerte geschrieben. Dabei wurde das Herzschoallmikrophon von einer Hilfsperson am auskultatorisch ermittelten Punctum maximum des Geräusches auf die Brustwand aufgelegt und dort festgehalten, nicht angedrückt. Nach erfolgter i.m. Injektion in den Musculus quadriceps femoris wurden nach der 5., 8. und 10. Minute weitere Herzschoallkurven aufgezeichnet. Der Papiervorschub betrug 50 und 100 mm/sec. Die Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec wurde zusätzlich wegen der unter Alupent auftretenden, starken Frequenzzunahme gewählt, um die Amplituden der Herzgeräusche besser ausmessen zu können.

Bei der i.m. Injektion verwendeten wir ausschließlich die Alupent-Ampullen mit 1 ml Lösung von 0,5 mg 1-(3,5 Dihydroxyphenyl)-1 hydroxy-2 isopropyl-amino-äthan-Sulfat.

Die Kurven wurden mit einem 6-fach-Direktschreiber (Cardirex 6) der Firma Siemens AG., Erlangen, aufgenommen. Das Phonokardiogramm wurde in den üblichen Nennfrequenzen von 35 Hz (tief=t), 70 Hz (mittel=m), 140 Hz (mittel=m₂), 250 Hz (hoch=h) und 140 Hz (gehörsähnlich=g) aufgezeichnet. Einzelne Punkte des Untersuchungsverfahrens werden noch besonders beschrieben.

II 3.2 Applikation und Dosierung

Grundsätzlich ist es möglich, Alupent i.v., i.m., s.c., oral oder durch Inhalation zu applizieren.

Für die Untersuchung der Herzschallveränderungen nach Alupent-Gabe beim Kind kam es darauf an, eine Applikationsart zu wählen, bei der ein schneller und sicherer Wirkungseintritt stattfindet. Aus diesem Grund war eine orale Gabe weniger angezeigt, denn die Wirkung tritt dabei erst nach ca. 5 Minuten ein. Bei der i.v. Injektion und der i.m. Injektion liegt der Wirkungsbeginn schon bei 1-3 Minuten (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c). Die Inhalation mit ihrem Hauptangriffspunkt am Bronchialbaum kam ebenfalls nicht in Betracht. Außerdem ist die inhalierte Dosis von der Atemtiefe und der Atemfrequenz abhängig, so daß besonders bei Kindern ein großer Unsicherheitsfaktor besteht.

Orientierende Vorversuche zeigten bei i.m. Injektionen, daß das Maximum der Wirkung durchweg zwischen der 5. und 10. Minute liegt. Das war ein für diesen Test günstiger Zeitraum, da sich die Kinder bis zur Registrierung über den Schreck der Injektion beruhigen konnten und die psychische Alteration des Kreislaufs abgeklungen war; damit wurde eine einwandfreie Schallschreibung in Ruhe möglich. Zudem stellten sich auch schon bei i.m. Injektion recht erhebliche Zunahmen der Herzfrequenz ein, die sich nach einer i.v. Injektion noch verstärkt hätten und bei Kindern mit vorgeschädigtem Herzen eventuell ungünstig gewesen wären. Alle diese Gründe sprachen für die i.m. Applikation.

Die Dosierung wurde nach Vorversuchen folgendermaßen festgelegt:

Bis zu einem Körpergewicht von einschließlich 25 kg wurden 0,25 mg Alupent i.m. injiziert, bei einem Körpergewicht über 25 kg wurden 0,50 mg Alupent i.m. injiziert.

II 3.3 Zeitpunkt des Wirkungseintritts und des Wirkungsmaximums

In 10 Fällen führten wir die Herzschriftschreibungen bei Kindern verschiedener Altersstufen mit unterschiedlichen Herzfehlern während einer Viertelstunde jede Minute durch. Als sicherster Gradmesser für die Alupent-Wirkung gilt die Herzfrequenzzunahme (siehe Abb. 1). Diesem Kriterium zufolge begann die Wirkung zwischen der 1. und 3. Minute nach der Injektion, meist war die Herzfrequenzzunahme bereits von der 2. Minute an festzustellen. Das Wirkungsmaximum stellte sich nicht vor der 5. Minute ein und war nach der 10. Minute nicht mehr zu erwarten. Deshalb wurden als Zeitpunkte für die Einzelmessungen die 5., 8. und 10. Minute festgelegt. Mit dem Abklingen der Wirkung ist erst nach ungefähr 50-60 Minuten zu rechnen (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c).

II 3.4 Verträglichkeit von Alupent zu Testzwecken

Die untersuchten Kinder im Alter von 3-15 Jahren klagten alle über brennende Schmerzen bei der i.m. Alupent-Injektion. Dabei war regelmäßig zu bemerken, daß erst die Einspritzung des Pharmakons ins Gewebe die Beschwerden bereitete, nicht der Einstich selbst.

Nach spätestens 2-4 Minuten waren im allgemeinen diese Schmerzen abgeklungen, die kleinen Patienten hatten sich wieder beruhigt, und wir konnten in der 5. Minute nach der Injektion das Phonokardiogramm registrieren, ohne daß die Ergebnisse durch psychische Alterationen verfälscht worden wären.

Von der 4.-5. Minute an stellte sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Tachykardie ein, die teilweise von den Kindern bemerkt wurde, jedoch nur bei den jüngeren Patienten bis zu 6 Jahren Angstgefühl auslöste.

Sonstige Erscheinungen wie Kollapszustände, Kopfschmerzen, Übelkeit etc. traten niemals auf.

II 3.5 Zur Auswertung der Versuchskurven

In Anlehnung an die Auswertung des Amylnitrit-Tests nach RAUTENBURG (34 a) wurden in den üblichen Nennfrequenzen des Phonokardiogramms die Maximalamplituden eines bestehenden Herzgeräusches zu den einzelnen Zeitpunkten (Ruhe, 5., 8. und 10. Minute) mit dem Stechzirkel in Millimeter abgegriffen und letztere mit den Maximalamplituden in Ruhe verglichen.

Für die Amplituden des I. und II. Herztones wurde zur Ausmessung und zum Vergleich die Nennfrequenz 70 Hz gewählt, weil sich die Herztöne in den mittleren Nennfrequenzen des Phonokardiogramms besonders deutlich darstellen. Bekanntlich unterliegt die Lautstärke (= Amplitudengröße) der Herztöne und Herzgeräusche von der Atmung abhängigen Schwankungen. Deshalb wurden die entsprechenden Amplitudengrößen nach dem von HEINTZEN und MORAKABATI (20 b) sowie von RAUTENBURG (34 a) vorgeschlagenen Verfahren in 5 aufeinanderfolgenden Herzperioden in mm gemessen und arithmetisch gemittelt. Da ein Geräusch, wie oben angegeben, stets in den 5 Nennfrequenzen zu den 4 verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet wurde, waren für jede Versuchskurve 100 Einzelmessungen zur Beurteilung nötig. Um über das Verhalten der Herztöne eine Aussage machen zu können, mußten 40 Einzelmessungen pro Kurve vorgenommen werden.

Vom jeweiligen Ruhewert der einzelnen Nennfrequenzen des Phonokardiogramms ausgehend, wurde zu den genannten Meßzeiten die prozentuale Zu- bzw. Abnahme der Geräusch- bzw. Herztonamplituden in den 5 Nennfrequenzen gegenüber den Werten der sogenannten Ruhekurven errechnet und tabellarisch erfaßt. Zum Vergleich des

Verhaltens der verschiedenen Herzfehlergruppen untereinander wurde für jede dieser Gruppen das arithmetische Mittel der prozentualen Abweichungen vom Ruwert berechnet und graphisch dargestellt.

III Spezieller Teil

III 1. Das Phonokardiogramm herzgesunder Kinder unter Einwirkung von Alupent

Wie schon in der Einleitung erwähnt, ist die pharmakodynamische Wirkung des Alupent am Herzen mit ihrer Auswirkung auf den Herzschall bisher nicht untersucht worden.

Zur Klärung der Wirkung von Alupent auf das Phonokardiogramm herzgesunder Kinder wurden deshalb insgesamt 20 Patienten aus der Universitäts-Kinderklinik Gießen untersucht. Sie waren wegen verschiedenster Diagnosen, nicht jedoch wegen einer Herzerkrankung, zur Aufnahme gekommen. Von diesen 20 Kindern wiesen 10 ein systolisches Herzgeräusch auf, das nach der klinischen Untersuchung einschließlich Phonokardiogramm und Amylnitrit-Test (RAUTENBURG, 34 c) als akzidentell erkannt werden konnte. In 4 Zweifelsfällen konnten Herzfehler durch die Herzkatheterisierung ausgeschlossen werden. Über das Verhalten derartiger systolischer Geräusche wird im Kapitel "Akzidentelles systolisches Geräusch herzgesunder Kinder" berichtet. Hier soll zunächst das Verhalten der Herztöne geschildert werden.

III 1.1 Die Lautstärke der Herztöne

Bei unseren Versuchen wurde zur Ableitung des Phonokardiogramms das Mikrophon immer im 3. Interkostalraum links parasternal aufgesetzt. Dieser Punkt ist

schon von HEINTZEN und MORAKABATI (20 b), später von RAUTENBURG (34 a) als die sicherste und beste Stelle zur Darstellung allgemein interessierender Herzschaallphänomene bezeichnet worden. Nach Alupent stellte sich eine beträchtliche Lautstärkenzunahme und somit Vergrößerung der Amplitude des I. Herztons ein (siehe Abb. 2), die unter Umständen ein Vielfaches der Ruheamplitude erreichte. Nur in einem Fall war ein geringfügiges Kleinerwerden der Amplitude des I. Herztons zu verzeichnen gewesen.

Der II. Herzton zeigte eine Tendenz zur Lautstärkenabnahme (Abb. 2), wobei der Wert der Maximalamplitude des II. Herztons in Ruhe in den folgenden Minuten mehrfach um die Hälfte und mehr kleiner wurde. In 4 der 10 Fälle lag eine Spaltung des II. Herztons vor. Dabei nahmen die Amplituden von Aorten- und Pulmonalanteil des II. Herztons unter Alupent gleichsinnig ab. Der Abstand zwischen IIa- und IIb-Ton verkürzte sich entsprechend der Herzfrequenzzunahme.

Das Verhalten des I. und des II. Herztons zeigt die Abb. 3. Der Höhepunkt der prozentualen Abweichung der Maximalamplituden vom I. Herzton wird bereits nach 5 Minuten erreicht. Die Amplitude des II. Herztons verkleinert sich und weist bei der 8. Minute nach Alupent-Injektion ein Minimum auf.

III 1.1.1 Korrelationen zwischen Hämodynamik und I. Herzton unter Alupent

Bei allen Erörterungen, die den I. Herzton betreffen, ist stets das Tonsegment des I. Herztons gemeint.

Der Hypothese von HESS (23) über die Entstehung des I. Herztons zufolge schließt sich die gesamte Kammerumwandlung, also Myokard und Klappen am Ende der Umformungszeit plötzlich um die inkompressible Blutsäule, wobei Herzmuskel und Klappen in Schwingungen geraten. Dagegen glaubten LEWIS und DOCK (30), daß nur die AV-Klappen geeignet seien, tonartige Schwingungen auszu-

führen, während die Muskulatur wegen einer zu starken Dämpfung für die Tonerzeugung nicht in Betracht käme.

Wie sich schon bei der Entstehung des I. Herztons noch keine einheitliche Meinung durchsetzen konnte, gibt es über den Mechanismus seiner Verstärkung ebenfalls verschiedene Ansichten.

WIGGERS (42) beschrieb schon 1919 die Abhängigkeit der Amplitude des ersten Herztons von der Geschwindigkeit, in welcher der Kammerdruckanstieg erreicht wird. Es ergab sich eine annähernd lineare Funktion zwischen der Amplitude des I. Herztons und dem Quotienten:

Kammerdruckanstieg in mm Hg

Dauer des Kammerdruckanstiegs in msec

Alupent führt nach i.m. Applikation zu einem systolischen Blutdruckanstieg und einem Abfall des diastolischen Blutdrucks (siehe Kapitel II 1.2, Seite 7). Auch wir konnten das bei 10 Blutdruckmessungen (nach Riva-Rocci-Korotkoff am Oberarm mit gestaffelter Manschettenbreite) während unserer Versuche nachweisen. Das aber bedeutet einen höheren Kammerdruckanstieg in der Systole, der Zähler des obengenannten Quotienten nimmt zu, was eine Amplitudenvergrößerung des I. Herztons bedingt.

Nun konnte bei allen Versuchen an Herzgesunden (wie später überhaupt bei allen Kindern mit angeborenen Herzfehlern) eine beträchtliche Herzfrequenzsteigerung durch Alupent von durchschnittlich 35 Schlägen/Minute nach der 8. und 10. Minute (siehe Abb. 1) beobachtet und damit die Feststellung anderer Autoren wie SPITZBARTH und ALBERS (37 c) sowie HOHNLOSER (24) bestätigt werden. Dabei muß sich besonders die Druckanstiegszeit verkürzen. Hierdurch verkleinert sich aber unter Alupent die Kammerdruckanstiegszeit, also der Nenner des Quotienten nach WIGGERS, was sich ebenfalls im Sinne einer Lautstärkenzunahme des I. Herztons auswirken muß.

Für die Theorie von GMACHL (16), die der Kontraktionsgeschwindigkeit der Kammermuskulatur eine wichtige Bedeutung zuschreibt, könnte die unter Alupent auftretende Herzfrequenzzunahme sowie die positive Inotropie sprechen.

Schließlich gibt es Autoren, die hämodynamische Vorgänge an den Klappen für die Lautstärkenunterschiede verantwortlich machen (WOLTER, 43; HOLLIDACK, 25 a) und ZUCKERMANN, 45).

Nach HOLLIDACK werden die Klappensegel am Ende der Diastole durch sogenannte Stellwirbel des Blutes in Richtung auf den Klappenschluß gedrängt. Bleibt dieses Phänomen aus, schlagen die Klappen zu Beginn der Kammerkontraktion mit größerer Gewalt zum Vorhof hin um. Die Energie des Druckumschlages an den AV-Klappen, also der Bewegungsvorgang selbst, soll die wichtigste Rolle bei der Lautstärkenzunahme des I. Herztons spielen (HOLLIDACK, 25 a). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei kurzer Diastole infolge mangelhafter Einstellung der AV-Klappen zu Systolenbeginn (WOLTER, 43). Auch soll ein schnellerer und kräftiger AV-Klappenschluß, bedingt durch den schon von WIGGERS (42) angeführten, raschen Kammerdruckanstieg einen lautereren Ton erzeugen können (ZUCKERMANN, 45).

Auch diese "Klappentheorien" lassen sich für die Wirkung des Alupent auf die Tonstärke des I. Herztons anwenden. Gemäß dieser Theorie vermag Alupent auf zwei Wegen eine Lautstärkenzunahme des I. Herztons zu bewirken:

1. Alupent besitzt eine positiv inotrope Wirkung auf den Herzmuskel, was zu einem schnelleren und heftigeren Schluß der AV-Klappen führt;
2. Alupent bewirkt eine Verkürzung der Diastole infolge der Herzfrequenzsteigerung; damit kommt es zu einer mangelhaften Einstellung der AV-Klappen im Augenblick des Energiewechsels zwischen Diastole und Systole.

Ähnliche Vorgänge beschreibt RAUTENBURG (34 c) für die Wirkungsweise des Amylnitrit.

III 1.1.2 Hämodynamik und II. Herzton unter Alupent

Die Amplitude des II. Herztons bzw. seiner II_a und II_b Komponente entsteht durch die Schwingungen der Semilunarklappen, die sich in dem Augenblick der Kammerentspannung schließen, in dem der Kammerdruck den Druck des aortalen Windkessels bzw. der Arteria pulmonalis erreicht und unterschreitet.

Zur Abschwächung des II. Herztons, wie sie unter Alupent auftritt, kann es kommen, wenn der Druck in der Aorta und in der Arteria pulmonalis absinkt. Das konnte für den Druck in der Aorta unter Alupent nachgewiesen werden (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c, sowie HOHN-LOSER, 24), wobei die auslösende Ursache in der Abnahme des peripheren Widerstandes erkannt wurde.

Auch in der Arteria pulmonalis haben DAUM und Mitarb. (8) nach s.c. Injektion von Alupent eine geringgradige Herabsetzung des Mitteldrucks gemessen. Demgegenüber liegen jedoch Ergebnisse aus der Universitäts-Kinderklinik Gießen vor, daß nach intrakardialer Alupent-Gabe keine statistisch signifikanten Abweichungen der Druckwerte in der Arteria pulmonalis von denjenigen vor der Alupent-Applikation festgestellt wurden (siehe Seite 11).

III 1.2 Über das Neuauftreten von Herzgeräuschen unter Alupent

Besonders auffällig war, daß sich bei allen 10 untersuchten Kindern übereinstimmend von der 5. Minute an ein früh- bis mesosystolisches, spindelförmiges Geräusch von kleiner bis mittlerer Amplitude (auskultatorischer Lautstärkegrad 1-2 nach LEVINE) im Phonokardiogramm darstellte, das in Ruhe nicht vorhanden war (siehe Abb. 2).

Die Schallintensität dieser Geräusche war besonders in

den höheren Nennfrequenzen (140 - 250 Hz) deutlich, was auch durch die graphische Darstellung der Abb. 4 veranschaulicht wird. Über die zeitliche Korrelation der Amplitudenmaxima zu den einzelnen Meßzeiten ist zu sagen, daß das entstandene systolische Geräusch in der 5. oder 8. Minute am lautesten war und zur 10. Minute hin schwächer wurde.

Die graphisch berücksichtigte Standardabweichung bzw. Streuung (s) vom Mittelwert wurde nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N-1}}$$

errechnet. Auf die Ursache dieser Geräuschenstehung wird in den folgenden Kapiteln eingegangen werden.

III 2. Das akzidentelle systolische Geräusch herzgesunder Kinder

III 2.1 Definition, Häufigkeit und Charakteristik des akzidentellen systolischen Geräusches

Die Erfahrung hat gelehrt, daß nicht alle über dem Herzen auskultierbaren Geräusche als pathologisch anzusehen sind, sondern daß es vielmehr auch akzidentelle (harmlose) Geräusche gibt, die von HEINTZEN (20 a) folgendermaßen definiert werden:

"Ein akzidentelles Geräusch ist eine harmlose, physiologische, prognostisch günstige Schallerscheinung, die weder auf eine strukturelle Anomalie des Herzens, noch eine organische Klappenveränderung, noch eine Allgemeinerkrankung (die Herz und Kreislauf alteriert) zu beziehen ist."

Die systolischen akzidentellen Geräusche bei herzgesunden Personen kommen vor allem im Kindesalter vor, wobei der Häufigkeitsgipfel nach EPSTEIN (13) zwischen dem 4. und 9. Lebensjahr liegt.

Von den einzelnen Autoren werden sehr unterschiedliche Zahlenangaben hinsichtlich der Häufigkeit der systolischen Geräusche gemacht. Zum Beispiel fanden STUCKEY und Mitarb. (39) bei einer Gesamtzahl von

34 863 Kindern im Alter von 5-16 Jahren lediglich in weniger als 1 % "innocente" Geräusche, während LUISADA und Mitarb. (31) bei 75 % der 500 untersuchten Schulkinder systolische Geräusche feststellen konnten.

Im späteren Lebensalter "verwächst" sich das akzidentelle Geräusch meist, d.h. es ist nicht mehr nachweisbar.

Die Erkennung eines akzidentellen Geräusches ist dadurch erschwert, daß sich das Geräusch im Phonokardiogramm sehr vielgestaltig darstellen kann, jedoch ist es möglich, zwei Hauptformen infolge ihrer ätiologischen und formalen Verschiedenheiten zu differenzieren:

1. das parasternal-präkordiale Geräusch,
2. das pulmonale, physiologische Austreibungsgeräusch.

Ersteres wird nach seinem Erstbeschreiber auch STILL'sches Geräusch genannt und ist in seinem Entstehungsmechanismus noch nicht geklärt. Es tritt am häufigsten im ersten Lebensjahrzehnt auf. Sein Punctum maximum liegt wie bei den Mitralvitien im 3. bis 4. Intercostalraum parasternal links.

Das pulmonale, physiologische Austreibungsgeräusch entsteht nach SPITZBARTH und Mitarb. (37 b) in der Ausflußbahn des rechten Ventrikels bzw. im Stamm der Arteria pulmonalis. Im Gegensatz zu der vorigen Form soll dieses Geräusch zwischen 15 und 35 Jahren besonders gehäuft auftreten.

SPITZBARTH und Mitarb. (37 b) kamen bei ihren diesbezüglichen Untersuchungen zu folgender Feststellung:

"Auf Grund des im Lungenkreislauf gegenüber dem Systemkreislauf normalerweise wesentlich niedrigeren Strömungswiderstandes darf geschlossen werden, daß die Blutstromgeschwindigkeit in den herznahen Teilen der Lungenstrombahn eher größer als die im Systemkreislauf ist."

Die Lautstärke des akzidentellen systolischen Geräusches soll somit abhängen von einer erhöhten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

Trotz der Verschiedenheit der akzidentellen systolischen Geräusche gibt es einige allgemein gültige Kriterien zur Diagnose eines derartigen Herzgeräusches:

1. Die Kinder haben keine Zyanose, noch Leistungseinschränkung oder Atemnot, auch keine weiteren Zeichen einer Herzerkrankung;
2. bei der Auskultation ist ein meist mittellautes, systolisches Geräusch (auskultatorischer Lautstärkegrad 1-2 nach LEVINE) zu hören, dessen Punctum maximum an der Herzbasis oder links parasternal gelegen ist. Es ist im Liegen besser wahrnehmbar als im Stehen oder Sitzen;
3. phonokardiographisch stellt sich eine früh- bis mesosystolische, meist spindelförmige Schwingungsgruppe dar, welche in den mittleren Nennfrequenzen (70 und 140 Hz) die größten Amplitudenausschläge besitzt. Der II. Herzton ist oft atemabhängig gespalten;
4. beim Amylnitrit-Test wird das Geräusch nach RAUTENBURG (34 b) in 91 % der Fälle deutlich lauter, womit in einem hohen Prozentsatz der Fälle die Differentialdiagnose ermöglicht wird.

III 2.2 Das akzidentelle systolische Geräusch unter Einwirkung von Alupent

Zur Auswertung gelangten 10 Versuche mit Alupent bei Kindern mit sicher nachgewiesenem, schon in Ruhe vorhandenem, akzidentellem systolischem Geräusch (siehe auch Seite 18).

In 2 Fällen - es handelte sich jeweils um Kinder von 12 und 13 Jahren mit über 50 kg Körpergewicht - mußte der Versuch wiederholt werden, weil beim ersten Mal nicht die beim Alupent zu erwartende Herzfrequenzzunahme eingetreten war und deshalb ein Applikationsfehler vermutet werden mußte. Bei gleicher Versuchsanordnung stellte sich bei der Wiederholung dann die übliche Zunahme der Herzfrequenz ein.

Die in allen 10 Fällen unter Alupent am Phonokardio-

gramm zu beobachtenden Veränderungen des akzidentellen systolischen Geräusches sind folgende:

1. Eine starke Amplitudenzunahme in allen Nennfrequenzen des Phonokardiogramms (siehe Abb. 6), d.h. also eine Lautstärkenzunahme. Sie ist besonders in den mittleren und hohen Nennfrequenzen (m_2 und h) beträchtlich, nämlich um 150-220 % des Ausgangswertes (Ruhe-Phonokardiogramm).
2. Das in Ruhe durch ein freies Intervall vom I. Herzton abgesetzte systolische Geräusch rückt mit der Herzfrequenzsteigerung dicht an den I. Herzton heran, d.h. seine Schwingungsgruppen gehen in diejenigen des Geräusches über. Der häufig gespaltene II. Herzton ist dagegen immer abzugrenzen.
3. Das Maximum der Veränderungen im Phonokardiogramm stellt sich in der 8. oder 10. Minute post injectionem ein.

Die Abb. 5 zeigt ein typisches Kurvenbeispiel für das Verhalten des akzidentellen systolischen Geräusches unter Alupent.

III 2.3 Häodynamik und phonokardiographisches Verhalten des akzidentellen systolischen Geräusches unter Alupent

Zur Erklärung des Lautstärkenzuwachses des akzidentellen systolischen Geräusches nach Alupent-Applikation wird auf die Ausführungen von SPITZBARTH (37 a) sowie von SPITZBARTH und Mitarb. (37 b) zurückgegriffen, die sich besonders mit der Genese des akzidentellen Geräusches, vor allem mit dem pulmonalen Austreibungsgeräusch beschäftigt haben. SPITZBARTH und Mitarb. (37 b) verwandten bei ihren Versuchen u. a. Adrenalin und stellten fest, daß das Vorhandensein akzidenteller systolischer Geräusche an eine bestimmte physiologische Kreislaufausgangslage gebunden ist, nämlich an eine sympathicoton-ergotrope Einstellung des Kreislaufs mit großem Schlagvolumen und geöffneter Gefäßperipherie, d.h. mit niedrigem peripherem Gesamtwiderstand.

Das Alupent ähnelt in seiner häodynamischen Wirkung dem Adrenalin; Alupent intensiviert auf Grund seiner

pharmakodynamischen Wirkung am Herzen und auf die Gefäßperipherie (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c; HOHNLOSER, 24) die sympathicoton-ergotrope Kreislaufumlage und stellt diese auch bei indifferenter Ausgangslage her. Das geschieht erstens durch eine Erhöhung des Schlagvolumens, die die Strömungsgeschwindigkeit in den vom Herzen abgehenden großen Arterien beschleunigt und zweitens durch einen verstärkten venösen Rückstrom, der seinerseits zur Vermehrung des Schlagvolumens beiträgt und durch die periphere Widerstandsabnahme hervorgerufen wird.

Entsprechend wurde nach Alupent-Gabe nicht nur das schon vorhandene akzidentelle systolische Geräusch lauter, sondern es entstand auch bei allen herzgesunden Kindern, die kein systolisches Geräusch in Ruhe aufwiesen, bereits von der 5. Minute an ein akzidentelles Geräusch (siehe Kapitel III 1.2 über das Neuauftreten von Herzgeräuschen unter Alupent).

SPITZBARTH und Mitarb. (37 b) folgern zur Entstehung des akzidentellen Geräusches: "Das größere Schlagvolumen in Verbindung mit einer verkürzten Austreibungszeit gestattet den Schluß, daß bei Vorhandensein akzidenteller systolischer Geräusche die Strömungsgeschwindigkeit in der Ausflußbahn der Ventrikel während der Systole erhöht ist und die Geräusche infolge dann ausreichend großer Wirbelbildung und -ablösung an einer "Unstetigkeit" oder "Stufe" (Klappenapparat) als Rohrabstromgeräusche (BONDI, 5) entstehen. Die eigentliche Ursache für die Geräuscentstehung muß also in einer genügend großen Strömungsgeschwindigkeit bzw. in einer Zunahme der Blutstromgeschwindigkeit bei pharmakodynamisch erzwungenen entsprechenden Kreislaufumstellungen gesehen werden."

III 3. Das Phonokardiogramm herzkranker Kinder unter Einwirkung von Alupent

III 3.1 Ventrikelseptumdefekt

Nach HOLLIDACK (25 b) sind die Defekte der Kammerscheidewand die häufigsten Mißbildungen des Herzens. Es wird ein tiefsitzender, muskulärer Defekt von einem hochsitzenden, membranösen Defekt unterschieden.

Der muskuläre, tiefsitzende Defekt, auch Morbus ROGER genannt, ist meist klein mit nur geringfügigem Links-Rechts-Shunt. Überdies kann bei zunehmender Kontraktion des Herzens am Ende der Systole ein funktioneller Verschuß des Defektes eintreten (HOLLIDACK und WOLF, 25 c). Das am Septumdefekt entstehende systolische Geräusch erhält im Phonokardiogramm häufig eine spindelförmige Gestalt (VOGELPOEL und Mitarb., 40 b). Da eine Rechtsüberlastung nicht zustande kommt, erübrigt sich in der Regel eine operative Korrektur.

Wegen eines meist großen Links-Rechts-Shunts muß demgegenüber bei dem hochsitzenden, membranösen Defekt mit den Folgen einer Rechtshypertrophie und eventuell einem pulmonalen Hochdruck gerechnet werden (MICHEL, 32; HOLLIDACK und WOLF, 25 c), welcher nach unbestimmter Zeit zur Shuntumkehr führt. Eine operative Korrektur dieses Defektes ist deshalb meist angezeigt. Das in der Systole entstehende Preßstrahlgeräusch des hochsitzenden Ventrikelseptumdefektes stellt sich im Phonokardiogramm bandförmig dar (VOGELPOEL und Mitarb., 40 b), wobei I. und II. Herzton meist davon nicht abgrenzbar sind (MICHEL, 32).

Die Diagnose eines Ventrikelseptumdefektes wurde bei allen 10 untersuchten Kindern durch die spezielle Herzdagnostik bestätigt. Von diesen Kindern hatten 7 einen hämodynamisch unwirksamen Ventrikelseptumdefekt, während 3 Patienten einen großen Links-Rechts-Shunt aufwiesen.

Zwei weitere Fälle mit Ventrikelseptumdefekt und bereits eingetretener EISENMENGER-Reaktion werden später noch Erwähnung finden.

Bei unseren Alupent-Versuchen pendelt die Geräuschamplitude beim Ventrikelseptumdefekt um den Ausgangswert, gleichgültig, ob es sich um einen hämodynamisch wirk-

samen oder unwirksamen Defekt handelt; die in ihrer Tendenz wechselnden Amplitudenveränderungen lassen eine einheitliche Reaktion nicht erkennen. Wenn man allerdings die arithmetischen Mittelwerte der Amplitudenveränderungen betrachtet, setzt sich in den einzelnen Nennfrequenzen die Tendenz einer, wenn auch unbedeutenden, prozentualen Amplitudenabnahme durch, obgleich im Einzelfall häufig kein Effekt sichtbar wird. Das Geräusch des Ventrikelseptumdefektes reagiert also auf Alupent indifferent. Ein typisches Kurvenbeispiel zeigt die Abb. 7.

Da jede Schallerscheinung sowie deren Veränderung am Herzen ihre hämodynamischen Ursachen hat (WOLTER, 43), soll zunächst die beim Ventrikelseptumdefekt vorliegende Hämodynamik kurz erörtert werden.

Das Geräusch des Ventrikelseptumdefektes entsteht während der Systole infolge der vom linken Ventrikel (hoher Druck) durch den Defekt zum rechten Ventrikel (niedriger Druck) gerichteten Blutströmung (Shunt), die eine Wirbelbildung an den Rändern des Septumdefektes verursacht. So stellt WOLTER (43) fest: "Als Energiequelle ist nicht die Druckerzeugung einer Kammer allein, sondern die bei der Druckentfaltung beider Kammern entstehende Druckdifferenz zu werten, da bei übereinstimmendem Druckverlauf in beiden Kammern keine Durchströmung des Defektes eintreten würde." Vom Ausmaß des Shunts bzw. von der Beschleunigung des Shuntblutes hängt also die Lautstärke wie auch eine pharmakologisch induzierte Lautstärkenänderung ab.

Bei den Versuchen mit Alupent an Kindern mit Ventrikelseptumdefekt war theoretisch eine Vergrößerung der Geräuschamplitude zu erwarten; denn Alupent erhöht die systolische Druckdifferenz zwischen linker und rechter Herzkammer, da der systolische Druck im linken Ventrikel unter Alupent ansteigt, derjenige der rechten Kammer aber annähernd konstant bleibt. Weil jedoch der Abfluß des Blutvolumens aus dem linken Ventrikel in die Aorta infolge des geringer werdenden Arteriolenwiderstands im großen Kreislauf erleichtert, d.h. gefördert wird, kann keine wesentliche Änderung des Shuntvolumens eintreten, und die Geräuschintensität

erfährt deshalb keine Veränderung.

III 3.2 Vorhofseptumdefekt (und weitere Fehler mit Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene)

Ähnlich dem Ventrikelseptumdefekt gibt es auch beim Vorhofseptumdefekt verschiedene Lokalisationsmöglichkeiten (HEINTZEN, 20 a; MICHEL, 32; ROSSI, 35).

Im wesentlichen unterscheidet man einen Ostium-secundum-Defekt, der an der Stelle des normalerweise ausgebildeten Foramen ovale zu finden ist, von einem an der AV-Ebene gelegenen Ostium-primum-Defekt.

Der Ostium-secundum-Defekt, meist kurz Secundum-Defekt genannt, ist der häufigere von beiden (FLEISCH und Mitarb., 14) und läßt stets noch Reste des Vorhofseptums nach unten und hinten erkennen (MICHEL, 32), so daß die Atrioventrikularklappen nicht in Mitleidenschaft gezogen werden.

Der Ostium-primum-Defekt dagegen wird als Teilerscheinung einer Fehlbildung gesehen, die letztlich auf einer Entwicklungsstörung des sogenannten Endokardkissens beruht (MICHEL, 32), welches die Vorhof-Ventrikelwand ausbildet. Nach HEINTZEN (20 a) ist der isolierte Defekt des Septum primum atriorum sehr selten. Meist findet man zusätzlich eine Spaltung des aortalen Segels der Mitralklappe, weshalb auch von einem partiellen Atrioventrikularkanal gesprochen wird.

Beim kompletten Atrioventrikularkanal (Canalis atrioventricularis communis) dehnt sich der Defekt sowohl auf das Vorhof- als auch auf das Kammerseptum aus. Dazu kommt eine Spaltbildung der Mitrals und auch der Tricuspidalis, die ein gemeinsames ventrales und dorsales Klappensegel bilden (MICHEL, 32). Damit entsteht eine Kommunikation aller vier Herzhohlräume.

Wegen der sehr ähnlichen Hämodynamik gehört in dieses Kapitel auch noch die Fehleinmündung von Pulmonalvenen. Hierbei wird ebenfalls eine totale von einer partiellen Form unterschieden. Allerdings muß bei der erstgenannten der große und kleine Kreislauf durch einen zusätzlichen Shunt verbunden sein, damit das Individuum überhaupt lebensfähig bleibt, wohingegen die partielle Gefäßanomalie isoliert vorkommen kann. Anatomisch handelt es sich um die Einmündung einzelner oder aller Lungenvenen in das rechte Atrium oder die Hohlvenen, was einem Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene, ähnlich dem Shunt beim Secundum-Defekt, gleichkommt.

Allen Spielarten des Vorhofseptumdefektes und den Fehl-

einmündungen von Pulmonalvenen ist ein systolisches Geräusch mit einem Punctum maximum im 2.-3. Interkostalraum - über der Arteria pulmonalis - charakteristisch. Es soll sofort nach dem I. Herzton beginnen (FLEISCH und Mitarb., 14) und besitzt häufig Spindelform (MICHEL, 32) oder Decrescendoform (FLEISCH und Mitarb., 14). Als weiteres Kriterium darf der meist konstant gespaltene II. Herzton gelten. Dieses systolische Geräusch ist ein relatives Pulmonalstenosegeräusch und entsteht nicht am Defekt selbst (siehe unten).

Die Herzschallschreibung nach Alupent-Injektion konnte an einem Kind mit Primum-Defekt, 3 Kindern mit Secundum-Defekten, einem Kind mit partieller Pulmonalvenenfehl-einmündung sowie an 2 Patienten mit einem Canalis atrio-ventricularis communis vorgenommen werden.

Das oben geschilderte systolische Geräusch zeichnete sich nach Alupent-Applikation in allen Fällen durch eine erhebliche Amplitudenvergrößerung aus. Ein typisches Kurvenbeispiel zeigt die Abb. 8. Die Abb. 9 spiegelt das Amplitudenverhalten mit Hilfe einer graphischen Darstellung wider.

Nach MICHEL (32) werden die Strömungsrichtung und das Shuntvolumen durch den Vorhofseptumdefekt erstens von der größeren Öffnungsfläche der Tricuspidalklappe gegenüber der Mitralklappe und zweitens durch den im Vergleich zum linken Vorhof niedrigeren Füllungsdruck des rechten Vorhofs bestimmt. So entsteht schon in Ruhe ein Links-Rechts-Shunt, der einen Schlagvolumenzuwachs des rechten Ventrikels mit Erweiterung der Lungenstrombahn zur Folge hat. Der Grad der Volumenbelastung des rechten Ventrikels bzw. des kleinen Kreislaufs soll nach MICHEL (32) im Durchschnitt vom Secundum-Defekt über den Primum-Defekt, den partiellen AV-Kanal bis zum totalen Canalis atrioventricularis communis zunehmen.

Das systolische Geräusch des Vorhofseptumdefektes, das am lautesten über der Herzbasis gehört wird, ist auf eine relativ Pulmonalstenose zurückzuführen (LEATHAM

und GRAY, 29 a; ROSSI, 35; FLEISCH und Mitarb., 14), wobei das Lautstärkenmaximum bei der intrakardialen Phonokardiographie im Anfangsteil der Pulmonalis liegt. Entsprechend der Definition von WOLTER (43) wird von einer relativen Stenose gesprochen, "wenn das Blutzeitvolumen, welches durch ein Ostium strömt, so stark zugenommen hat, daß schon bei normal weiter Öffnungsfläche ein Strömungsgeräusch zustande kommt." Das ist bei allen Vitien mit Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene der Fall.

WOLTER (43) glaubte auf Grund von Druckkurvenanalysen, die er bei der Herzkatheterisierung von Vorhofseptumdefekten aus der Pulmonalarterie unmittelbar hinter der Pulmonalklappe gewonnen hatte, die vermehrte Blutstromgeschwindigkeit in der Pulmonalarterie unmittelbar objektivieren zu können.

Darüber hinaus kam WOLTER (43) zu der Feststellung, daß zu Beginn der Austreibungsperiode eine schnellere Strömung als gegen Ende derselben herrscht, wodurch die oft zu registrierende Decrescendoform des Geräusches im Phonokardiogramm ihre Erklärung finden würde. Die Spaltung des II. Herztons wird durch die Verlängerung der rechtsseitigen Systole verursacht und ist ein Maß für die Volumenbelastung des rechten Herzens (ONAT, 33).

Bedingt durch die unter Alupent stattfindende "Öffnung" der Gefäßperipherie infolge Abnahme des Arteriolenwiderstandes wird, wie schon beim akzidentellen systolischen Geräusch diskutiert, das Herzzeitvolumen bzw. das zirkulierende Blutvolumen größer. Die Vorhöfe und anschließend die Herzkammern werden stärker als vor der Alupent-Applikation durch ein vermehrtes Blutangebot gefüllt. Mit diesen Veränderungen tritt beim Vorhofseptumdefekt auch ein größeres Shuntvolumen vom linken zum rechten Vorhof über, welches zusätzlich das pulmonale Durchflußvolumen vermehrt. Damit verstärkt sich die sogenannte relativ Pulmonalstenose, so daß das Austreibungsgeräusch lauter werden muß.

III 3.3. Ductus arteriosus apertus

Wenn sich die fetale Verbindung zwischen Aorta und Arteria pulmonalis nicht bis spätestens zur achten Woche nach der Geburt geschlossen hat, wird von einem Ductus arteriosus apertus gesprochen (EIDRIDGE und HUITGREN, 9). Der Gang besitzt meist ein kleineres Lumen als die Aorta, falls nicht zusätzliche Anomalien vorliegen.

Auskultatorisch imponiert diese Hemmungsmißbildung durch ein kontinuierliches, systolisch-diastolisches "Maschinen-" oder "Zug im Tunnel-Geräusch", welches an der Kurzschlußverbindung erzeugt wird. Im Phonokardiogramm stellt sich ein systolisches Crescendogeräusch, dessen Maximum mit dem II. Herzton zeitlich zusammenfällt, und ein diastolisches Decrescendogeräusch dar (WOLTER, 43; HOLLIDACK und WOLF, 25 c). Dieses kontinuierliche Geräusch tritt nicht sofort nach der Geburt, sondern zu verschiedenen Zeitpunkten der frühen Lebensperiode auf (ASH und FISCHER, 2), weshalb im Säuglingsalter auch vom "atypischen Ductus" gesprochen werden kann.

Wir konnten 7 Kinder mit einem offenen Ductus arteriosus untersuchen. Bei 2 Kindern hatte sich bereits ein pulmonaler Hochdruck ausgebildet.

Bezüglich der Reaktionsweise des kontinuierlichen, systolisch-diastolischen Geräusches unter Alupent ergab sich für die 5 Patienten ohne pulmonalen Hochdruck einerseits und die 2 Kinder mit pulmonalem Hochdruck andererseits ein unterschiedliches Verhalten.

Die 1. Gruppe, die die normalen, nicht durch eine pulmonale Drucksteigerung komplizierten Verhältnisse aufwies, zeichnete sich durch eine excessive Amplitudenzunahme der systolischen Geräuschkomponente unter Alupent aus, während der diastolische Geräuschanteil sich in 4 von 5 Fällen verkleinerte. Ein typisches Kurven-

beispiel vermittelt die Abb. 10.

Die Gefäßbrücke zwischen Aorta und Arteria pulmonalis besitzt jenseits des Säuglingsalters meist ein kleineres Lumen als die Aorta, weshalb die primäre Druckdifferenz zwischen großem und kleinem Kreislauf erhalten bleibt (WOLTER, 43). So entsteht ein kontinuierlicher, sowohl in der Systole als auch in der Diastole anhaltender Druckgradient zwischen beiden Gefäßen mit einem Gefälle von der Aorta zur Arteria pulmonalis. Entsprechend dieser phasenweise während Systole und Diastole wechselnden Druckdifferenz ändert sich auch das Shuntvolumen und damit auch die Geräuschintensitäten.

Hämodynamisch entscheidend für die Lautstärkenänderung der systolischen und diastolischen Geräuschkomponente durch ein Pharmakon ist die Beeinflussung des Druckgradienten zwischen großem und kleinem Kreislauf, die das Shuntvolumen und damit die Strömungsgeschwindigkeit und Wirbelbildung an der Gefäßbrücke bestimmt (MICHEL, 32).

Die Vergrößerung der Amplitude des systolischen Geräuschanteils, wie sie durch Alupent zustandekommt, läßt sich mit dem Anstieg des systolischen Druckes in der Aorta erklären, der im Vergleich zum weitgehend konstant bleibenden systolischen Druck in der Arteria pulmonalis deutlich zunimmt. Somit würde die Druckdifferenz zwischen den beiden Gefäßstämmen erhöht werden, und das Shuntvolumen vom großen zum kleinen Kreislauf müßte in der Systole zunehmen.

In der Diastole wird das Geräusch kleiner, da der diastolische Blutdruck im Systemkreislauf absinkt, nicht aber in der Arteria pulmonalis. Die Druckdifferenz zwischen Körper- und Lungenkreislauf würde sich verringern, so daß weniger Blutvolumen zur Arteria pulmonalis abfließen könnte.

Die 2. Gruppe von Patienten wies, wie oben bereits beschrieben, einen pulmonalen Hochdruck auf. Bei beiden

Patienten war in Ruhe wie auch nach Alupent-Gabe im Phonokardiogramm kein diastolisches Geräusch nachweisbar. Dieses Verhalten könnte seine Erklärung darin finden, daß der erhöhte pulmonale Druck den Wert des diastolischen Aortendruckes erreicht, also keine oder nur eine sehr geringe Druckdifferenz (kein Shunt !) zwischen beiden Gefäßen besteht, die auch unter Alupent weitgehend unverändert bleiben dürfte. Das systolische Geräusch der beiden Patienten verhielt sich nach Alupent-Gabe unterschiedlich. Bei dem Patienten R.B. (Druck in der Arteria pulmonalis 85/50 mm Hg, Mittelwert 65 mm Hg), bei dem die pulmonale Hypertension noch nicht fixiert war (was durch die erfolgreiche Operation und Nachkatheterisierung bestätigt werden konnte), ließ sich eine deutliche Lautstärkenzunahme mit Alupent erreichen, die letztlich wie bei den übrigen Patienten mit Ductus arteriosus apertus durch einen aortalen Blutdruckanstieg verursacht sein könnte. Die Patientin C.J. litt, wie die spezielle Herzdiagnostik ergab, bereits an einem fixierten pulmonalen Hochdruck von 50/30 mm Hg, wo selbst nach O₂-Beatmung kein Abfall dieser Druckwerte erreicht werden konnte. Bei dieser Patientin wurde in der 5. Minute nach Alupent-Injektion eine Verkleinerung der systolischen Geräuschamplitude in den üblichen Nennfrequenzen um durchschnittlich 50 % beobachtet. Hier müßte im Gegensatz zu den Untersuchungen mit normalem pulmonalen Druck ein Anstieg des systolischen Blutdrucks in der Arteria pulmonalis diskutiert werden.

III 3.4 Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum

Unter einer Pulmonalstenose versteht man eine Einengung im Ausfluß des rechten Ventrikels.

Meist liegt die Stenose an den Pulmonalklappen selbst (MICHEL, 32), deren Ränder miteinander verwachsen sind, so daß eine unregelmäßige, meist zentral gelegene Öffnung frei bleibt.

Daneben gibt es, allerdings relativ selten (nur in 10 % nach MICHEL, 32), isolierte infundibuläre Stenosen bei normalen Klappen, während Kombinationen von valvulären und subvalvulären (= infundibulären) Stenosen häufiger beobachtet werden. Bei der infundibulären Stenose liegt eine muskuläre oder fibröse Einengung von unterschiedlicher Länge im Bereich des Ausflußtraktes der rechten Kammer vor.

Außerdem sind noch periphere Pulmonalstenosen bekannt.

Die klinischen Kriterien zur Unterscheidung von valvulären und infundibulären Stenosen sind unsicher (HOLL-DACK und WOLF, 25 c). In allen Fällen jedoch hört man ein systolisches Austreibungsgeräusch mit einem Punctum maximum über der Pulmonalis (2. Intercostalraum links parasternal). Dieses systolische Geräusch beginnt am I. Herztone und zeigt im Phonokardiogramm fast stets Spindelform (MICHEL, 32), wobei die Lage des Amplitudenmaximums sowie das Ende des Geräusches Aufschluß über den Schweregrad der Stenose geben (LEATHAM und WEITZMAN, 29 b; HOLL-DACK und WOLF, 25 c).

Von den 5 uns zur Verfügung stehenden Patienten hatten 4 eine valvuläre Pulmonalstenose, während bei einem Kind eine kombinierte valvuläre und subvalvuläre Stenose mittels Herzkatheteruntersuchung festgestellt wurde (als Maß für den Schweregrad der Stenosen gelten die Druckwerte im rechten Ventrikel: Pat. B.S. 100/0 mm Hg, B.G. 110/8 mm Hg, H.R. 180/0 mm Hg, U.S. 45/0 mm Hg und B.T. 58/2 mm Hg).

Bei den untersuchten Patienten kam es unter Alupent zu einer deutlichen Amplitudenzunahme des systolischen Geräusches, die aber nicht denjenigen Grad erreichte, der für den Vorhofseptumdefekt charakteristisch war (prozentuale Abweichung vom Ausgangswert in den üblichen Nennfrequenzen bei der Pulmonalstenose 75-110 % gegenüber 110-155 % beim Vorhofseptumdefekt). Die Abb. 9 und 12 veranschaulichen die prozentualen Amplitudenveränderungen bei diesen beiden Herzfehlern. Eine Abhängigkeit

des Amplitudenzuwachses nach Alupent von dem Schweregrad der Pulmonalstenose konnte nicht nachgewiesen werden. Auf der Abb. 11 ist ein typisches Geräuschverhalten dargestellt.

Das systolische Geräusch bei der Pulmonalstenose entsteht infolge Wirbelbildung des Blutes in der pulmonalen Ausflusbahn am Übergang von der Stenose zum poststenotischen Abschnitt, der meist erweitert ist und in den das Blut mit einer durch die Stenose bedingten Beschleunigung hineinströmt. WOLTER (43) bezeichnet das Geräusch der organischen Pulmonalstenose im Gegensatz zum Volumenaustreibungsgeräusch der relativen Pulmonalstenose als Druckaustreibungsgeräusch, wobei die Austreibungsgeschwindigkeit des Blutes infolge des hohen Strömungswiderstandes in erster Linie vom Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie reguliert wird. Da die Geräuschintensität von der Strömungsgeschwindigkeit unmittelbar abhängt, fallen die Maxima der Amplituden mit dem Maximaldruck in der Kammer zeitlich zusammen.

Alupent befördert ein vermehrtes Blutvolumen in einer kürzeren Zeitspanne mit Hilfe einer verstärkten Kontraktionskraft der rechten Kammermuskulatur durch die Stenose und bewirkt damit eine Geräuschamplitudenzunahme im Phonokardiogramm.

Im einzelnen besitzt es dabei 3 Angriffspunkte:

1. Eine auf die Ventrikel wirkende positive Inotropie (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c), welche den Kammerdruck und somit die Druckdifferenz zwischen dem rechten Ventrikel und der Arteria pulmonalis vergrößert.
2. Eine Zunahme der Herzfrequenz (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c), wobei besonders die Austreibungszeit verkürzt werden soll.
3. Eine Erhöhung des Herzminutenvolumens (DAUM und Mitarb., 8; SPITZBARTH und ALBERS, 37 c), welches sowohl durch die Herzfrequenzerhöhung als auch durch eine Vermehrung des Schlagvolumens erreicht wird.

III 3.5 Aortenstenose

Je nach den anatomischen Verhältnissen werden eine angeborene subvalvuläre, valvuläre und supravulvuläre Aortenstenose unterschieden (siehe Einteilungen bei HEINTZEN, 20 a; MICHEL, 32; u.a.). Angeborene Aortenstenosen sind gegenüber anderen Angiokardiopathien relativ selten.

Meist handelt es sich bei den Aortenstenosen um eine Verdickung des Klappengewebes sowie um eine Verklebung der Taschenklappenränder; gelegentlich sieht man eine Stenosierung des Klappenbasisringes, oder es sind nur zwei Taschenklappen ausgebildet (= bikuspidale Aortenklappe).

Ähnlich wie bei der Pulmonalstenose entsteht im Falle einer Aortenstenose ein Austreibungsgeräusch (WOITER, 43) mit Crescendo-Decrescendo-Charakter, das die gesamte Systole ausfüllt. Das Punctum maximum liegt meist im 2. Intercostalraum rechts parasternal.

Es konnte lediglich ein Patient mit einer valvulären Aortenstenose untersucht werden, bei dem die Operation das Vorliegen einer bikuspiden Klappe ergab. Der Druck im linken Ventrikel betrug bei diesem Kind 240/10 mm Hg.

Bei der Untersuchung zeigte sich analog dem Verhalten des Pulmonalstenosegeräusches nach Alupent-Injektion eine Amplitudenerhöhung von maximal 75 % (siehe Abb. 13).

Ähnlich wie bei der Pulmonalstenose entsteht bei der Aortenstenose das systolische Geräusch infolge Wirbelbildung des Blutes bei der Passage des stenotischen Abschnitts der Ausflußbahn des linken Ventrikels, meist an einer stenosierten Aortenklappe. Die festgestellte Lautstärkenzunahme des systolischen Geräusches unter Alupent kann nur auf Grund einer Erhöhung der Blutströmungsgeschwindigkeit zustande kommen, die andererseits eine Zunahme des Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta voraussetzt. Infolge der positiv inotropen Wirkung des Alupent und der Zunahme des Herzminu-

tenvolumens (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c) wird der linke Kammerdruck erhöht, wodurch der Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta zunimmt. Außerdem wird die Blutstrombeschleunigung im Bereich der Aortenklappe durch den Abfall des peripheren Widerstands begünstigt, was sich ebenfalls im Sinne einer Amplitudenvergrößerung des systolischen Geräusches unter Alupent auswirkt.

Welchem der beiden Faktoren, dem ventrikulären Druckanstieg oder der peripheren Widerstandsabnahme, für die Hämodynamik unter Alupent die primäre Bedeutung zukommt, mag dahingestellt bleiben. Jedoch stellten ELLIOT und GORLIN (10) an Patienten mit Aortenstenose fest, daß nach Aludrin-Applikation der Blutdruck beträchtlich absank. Dieses Phänomen führten sie auf eine über das Anwachsen des Herzminutenvolumens hinausgehende periphere Vasodilatation zurück. Da ENGELHARDT und Mitarb. (12) in vergleichenden Tierversuchen mit Alupent und mit Aludrin für das Alupent eine wesentlich geringere positive Inotropie als für Aludrin nachweisen konnten, würde das bedeuten, daß der vermehrte Blutausstrom unter Alupent hauptsächlich durch den peripheren Widerstandsabfall bedingt wäre.

III 3.6 Fallot'sche Tetralogie

Unter Fallot'scher Tetralogie verstehen wir einen Komplex von Einzelmißbildungen des Herzens, der eine Pulmonalstenose, einen subaortalen Ventrikelseptumdefekt und eine über dem Defekt reitende, dextroponierte Aorta umfaßt; dazu kommt eine Hypertrophie des rechten Ventrikels infolge der vermehrten Druckarbeit (siehe bei HEINTZEN, 20 a; GROSSE-BROCKHOFF und Mitarb., 17).

Außer der Fallot'schen Tetralogie ist auch eine Fallot'sche Pentalogie bekannt, bei der noch zusätzlich zu den Einzelmißbildungen der Tetralogie ein Vorhofseptumdefekt und damit eine weitere Rechts-Links-Shunt-Möglichkeit auf Vorhofebene vorliegt. Wenn eine Pulmonalstenose, ein Vorhofseptumdefekt und eine Rechtshypertrophie bestehen, das Ventrikelseptum dagegen intakt ist, kann von einer sogenannten Fallot'schen Trilogie gesprochen werden.

Außer der Fallot'schen Trilogie, Tetralogie und Pentalogie ist noch die Bezeichnung eines sogenannten "pink-Fallot" geprägt worden. Man versteht darunter Fälle von Pulmonalstenose und Ventrikelseptumdefekt sowie Rechtshypertrophie, bei denen die Transpositionsbewegung

der Aorta nicht sehr ausgeprägt ist, so daß es zu keinem wesentlichen Rechts-Links-Shunt kommt. Diese Fälle werden auch als "acyanotische Fallot-Fehler" bezeichnet.

Von dem bei Fallot'scher Tetralogie im 3. oder 4. Intercostralaum maximal zu auskultierenden Geräusch schreibt MICHEL (32): "Das systolische Geräusch der Fallot'schen Tetralogie ist durch eine erstaunliche Vielfalt, die sowohl die Lautstärke als auch die Dauer und die zeitlichen Beziehungen zum I. und II. Herzton betrifft, gekennzeichnet." Im Phonokardiogramm ist meist ein holosystolisches Geräusch festzustellen, das Spindelform besitzt.

Unser Beobachtungsgut erstreckte sich auf 3 Kinder mit Fallot'scher Tetralogie und einem 2 1/2-jährigen Patienten mit einem "pink-Fallot".

Eine Verkleinerung der Geräuschamplitude nach Alupent-Injektion war in allen Nennfrequenzen des Phonokardiogramms zu den einzelnen Meßzeiten (5., 8. und 10. Minute) deutlich abzulesen. Die Geräuschform entsprach einer Spindel. Ein typisches Kurvenbeispiel stellt die Abb. 14 dar. Die Abb. 15 zeigt die prozentualen Amplitudenveränderungen.

Die Hämodynamik der Fallot-Fehler wird im wesentlichen durch das Ausmaß der Pulmonalstenose und die Größe des Ventrikelseptumdefektes bestimmt. Das Geräusch in der Ausgangslage kommt durch eine Verschmelzung des Druck-austreibungsgeräusches der Pulmonalstenose sowie des Shunt-Geräusches am Septumdefekt zustande.

Unter der Alupent-Wirkung kommt es zur Eröffnung der peripheren Strombahn, so daß der Widerstand im Systemkreislauf unter den Stenosewiderstand der Pulmonalklappe sinken kann. So weicht das Blutvolumen des rechten Ventrikels, das durch die stenosierte Pulmonal-

klappe nicht ausgetrieben werden kann, vermehrt über den Ventrikelseptumdefekt auf die linke Herzseite aus. Der Intensitätsverlust des pulmonalen Druckaustreibungsgeräusches unter Alupent bewirkt die Amplitudenabnahme im Phonokardiogramm am "Gesamtgeräusch" der Fallot'schen Tetralogie.

Ähnliche hämodynamische Veränderungen beschreibt RAUTENBURG (34 c) an Hand von Fallot-Fehlern bei der Anwendung von Amylnitrit; dabei wurde infolge einer Minderdurchströmung der stenotischen Pulmonalklappe im Phonokardiogramm ebenfalls eine Amplitudenverkleinerung des Geräusches sichtbar.

III 3.7 Kombinierte Herzmißbildungen

Liegen bei einem Patienten mehrere Herzmißbildungen gleichzeitig vor, dann ist gewöhnlich der Geräuschbefund in Ruhe als auch nach Applikation eines kreislaufwirksamen Pharmakons abhängig von der Schwere der Einzelmißbildung bzw. deren hämodynamischer Bedeutung (RAUTENBURG, 34 c). Dabei dominiert die hämodynamisch wirksamste Komponente, wenn auch insgesamt eine Verschmelzung der Geräuschanteile der einzelnen Herzfehler stattfindet.

III 3.7.1 Aortenisthmusstenose mit Ductus arteriosus apertus

Zwischen dem Abgang der linken Arteria subclavia und der aortalen Mündung des Ligamentum arteriosum Botalli bzw. dem offenen Ductus liegt der Isthmus aortae, eine schon physiologisch ausgebildete, relative Verengung, die sich zum Pathologischen hin verstärken kann, d.h. als Stenose wirkt. Vor und nach dieser Enge kann sich eine prae- sowie eine poststenotische Dilatation der Aorta entwickeln. Hinsichtlich der Lage und nach dem Grad der Stenose gibt es eine große Variationsbreite der Aortenisthmusstenose. Neben dieser Aortenanomalie findet sich in 7 % eine Persistenz des Ductus arteriosus (FRICK und Mitarb., 15). Entsprechend der Lage der Stenose zum Ductusabgang unterscheidet man zwischen einer prae- und postductalen sowie einer ductalen Isthmusstenose.

Bei beiden Kindern, die uns zur Untersuchung zur Verfügung standen, fand sich jeweils außer der Aortenisthmusstenose ein Ductus arteriosus apertus, allerdings mit dem Unterschied, daß sich bei der Patientin M.L. der Abgang des Ductus vor der Stenose befand (postductale Aortenisthmusstenose), dagegen bei der Patientin J.S. der Ductus apertus im Stenosebereich selbst lag und sehr klein war; hierbei handelte es sich also um eine ductale Stenose.

Das durch die postductale Aortenisthmusstenose bedingte Geräusch setzte sich in unserem Fall aus einem systolischen und einem diastolischen Anteil zusammen. Der praestenotisch erhöhte Aortendruck - bei der Patientin M.L. wurde in Ruhe bei der retrograden Aortenkatheterisierung ein Aortendruck von 170/110 mm Hg vor und 90/70 mm Hg nach der Stenose gemessen - begünstigt den Links-Rechts-Shunt durch den offenen Ductus. Das von uns an der Brustwand im 2. Intercostalraum links parasternal mit dem Phonokardiogramm registrierte Geräusch war somit die Summe eines systolisch-diastolischen Ductus-arteriosus-Geräusches und eines systolischen Isthmusstenose-Geräusches.

Unter der Alupent-Wirkung wurde die systolische Geräuschamplitude deutlich größer, die diastolische Geräuschamplitude dagegen geringfügig kleiner. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Kindern mit offenem Ductus ohne Aortenisthmusstenose (vergleiche Kap. III 3.3). Es kommt jedoch bei der Aortenisthmusstenose darüber hinaus zu einer Lautstärkenzunahme des systolischen Geräusches. Weil dieses systolische Geräusch ähnlich wie bei der Aortenklappenstenose als forgeleitetes Stenosegeräusch gedeutet werden kann, bestehen auch in Bezug auf die Hämodynamik beider Fehler Parallelen. Der Druckgradient zwischen praee- und poststenotischem Aortenabschnitt nimmt nach Alupent-Applikation zu. Die praestenotische Drucker-

höhung wird einerseits durch die positiv inotrope Wirkung des Alupent auf die Kammermuskulatur bewirkt, die eine vermehrte Kraft bei der Austreibung des Blutes erzeugen kann, andererseits durch ein erhöhtes Schlagvolumen (SPITZBARTH und ALBERS, 37 c). Infolge des Tonusverlustes in der arteriellen Peripherie kommt es unter Alupent poststenotisch zu weiterem Druck- und Widerstandsabfall. Mit dem vergrößerten Druckgefälle ist die Voraussetzung für eine schnellere Durchflußgeschwindigkeit an der Stenose mit vermehrter Wirbelbildung gegeben.

Im Falle des Patienten J.S. war kein diastolisches Geräusch nachweisbar. Das systolische Geräusch dagegen zeigte unter Alupent eine signifikante, fast auf das Doppelte des Ausgangswertes anwachsende Geräuschamplitude. Hämodynamisch dürfte hier die Aortenisthmusstenose der entscheidende Faktor sein, der die oben geschilderten Geräuschveränderungen bewirkt, indem sich der Druckgradient zwischen dem vor und nach der Enge liegenden Aortenabschnitt vergrößert.

III 3.7.2 Valvuläre Pulmonalstenose mit Ventrikelseptumdefekt

Bei der 4-jährigen Patientin C.K. wurde mit Hilfe der speziellen Herzdiagnostik eine valvuläre Pulmonalstenose und ein kleiner, hochsitzender Ventrikelseptumdefekt festgestellt. Die Pulmonalklappenstenose bewirkte eine Drucksteigerung auf 95/0 mm Hg im rechten Ventrikel gegenüber nur 15/0 mm Hg in der Arteria pulmonalis. Die Sauerstoffsättigung betrug im rechten Vorhof 62 %, im rechten Ventrikel jedoch 68 %. Diese Meßwerte bewiesen einen geringgradigen Links-Rechts-Shunt.

Auch bei der 7-jährigen Patientin S.F. stand eine valvuläre Pulmonalstenose, kombiniert mit einem großen, hochsitzenden Ventrikelseptumdefekt im Vordergrund. Außerdem bestand noch ein links-rechts-shuntender Vorhofsep-

tumdefekt vom Secundumtyp, der aber in hämodynamischer Hinsicht vernachlässigt werden kann, da er keinen wesentlichen Einfluß auf das Phonokardiogramm ausübt. Die Druckmessungen ergaben Werte um 90/0 mm Hg im rechten Ventrikel.

Bei den beiden Patienten kommt es unter der Alupent-Wirkung zu keiner Geräuschamplitudenveränderung im Phonokardiogramm.

Was die Diskussion der Hämodynamik dieser beiden Fälle anbetrifft, so erscheint es als das Wesentlichste, daß die rechte Herzkammer einen hohen Druck erzeugen muß, um das Schlagvolumen durch die stenosierte Pulmonalklappe zu pressen. Es kommt somit zu einer Druckangleichung beider Ventrikel, wodurch das Shuntvolumen am Septumdefekt, das von der linken zur rechten Herzseite fließt, relativ gering ist. Das Geräusch wird deshalb hauptsächlich durch die Pulmonalstenose, weniger durch den Shunt bestimmt.

Obwohl Alupent zu der bekannten Steigerung des Herzminutenvolumens führt, bleibt das holosystolische Decrescendo-Geräusch bei diesen kombinierten Herzfehlern unverändert, während es, wie auf Seite 36 beschrieben, bei der isolierten Pulmonalstenose zu einem deutlichen Intensitätszuwachs kommt. Dies dürfte dadurch zu erklären sein, daß der unter Alupent zusätzlich mobilisierte Teil des Herzminutenvolumens nicht die stenosierte Pulmonalklappe passiert, sondern über den Septumdefekt vom rechten zum linken Ventrikel ausweicht. Der Septumdefekt stellt also bei diesen Herzfehlern ein Ventil dar, das unter Alupent einem Rechts-Links-Shunt, also einer Shuntumkehr, dient. Die Ausbildung des Shuntvolumens zum linken Ventrikel hin wird durch die Abnahme des aortalen Strömungswiderstandes begünstigt. Auf diese Weise resultiert am "Gesamtgeräusch" keine Veränderung, denn während das Stenosege-

räusch an der Pulmonalklappe leiser wird, verstärkt sich das Preßstrahlgeräusch am Ventrikelseptumdefekt.

III 3.8 Seltener angeborene Herzmißbildungen

III 3.8.1 Eisenmenger-Reaktion bei Ventrikelseptumdefekt

Von einer Eisenmenger-Reaktion wird gesprochen, wenn bei einem Vitium mit anfänglich großem Links-Rechts-Shunt (z. B. Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, Ductus arteriosus apertus) eine Shuntumkehr erfolgt, die ihre Ursache in einer Volumenüberbelastung des kleinen Kreislaufs und der sich damit entwickelnden Hypertonie bei fixierter Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes hat.

Wenn zum Beispiel ein vorher von links nach rechts gerichteter Blutstrom am Ventrikelseptumdefekt bestand, welcher sich als bandförmiges, holosystolisches Geräusch im Phonokardiogramm darstellte, so zeigt sich nach der Shuntumkehr ein spindelförmiges, nicht mehr die gesamte Systolendauer ausfüllendes Geräuschbild (HOLLDAK und WOLF, 25 c). Häufig ist sogar ein Geräuschverlust, der bis zur völligen Geräuschlosigkeit gehen kann, zu verzeichnen (MICHEL, 32). Ein proto-diastolisches Decrescendo-Geräusch, das nach MICHEL (32) in 30 % der Fälle mit Eisenmenger-Reaktion mit einem Punctum maximum links parasternal vorkommt, ist als Graham-Steell'sches Geräusch (relative Pulmonalinsuffizienz) zu deuten. Als Folge des pulmonalen Hochdrucks findet sich eine Lautstärkenzunahme des II. Herztons, die sich im Phonokardiogramm mit einer deutlichen Vergrößerung der Amplitude des II. Herztons, besonders seines Pulmonalanteils, bemerkbar macht.

Die Alupent-Wirkung wurde an 2 Kindern mit Eisenmenger-Reaktion untersucht. Es handelte sich um ein 4-jähriges Mädchen mit großem, hochsitzenden Ventrikelseptumdefekt und um einen 5-jährigen Jungen mit Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt. Bei beiden Patienten hatten die großen Shuntvolumina bereits zur pulmonalen Hypertension geführt, wenngleich sich noch keine Cyanose zeigte.

Im Falle des Mädchens ergab die intrakardiale Druckmessung einen vollständigen Druckausgleich zwischen rechter und linker Herzkammer mit Werten von 90/0 mm Hg. Der Druck in der Arteria pulmonalis betrug 80/40 mm Hg.

Dieser Wert sank auch bei O_2 -Atmung nicht ab, so daß ein fixierter pulmonaler Hochdruck auf Grund von sekundären Gefäßveränderungen in der Lungenstrombahn als sicher gelten konnte. Nach der Alupent-Injektion vergrößerte sich die Geräuschamplitude auf das Doppelte der ursprünglichen Werte. Als Ursache dafür könnte ein sich ausbildender Rechts-Links-Shunt angesehen werden; denn die unter Alupent normalerweise stattfindende Tonussenkung im kleinen als auch im großen Kreislauf dürfte sich bei fixiertem pulmonalem Hochdruck nur am großen Kreislauf auswirken, so daß vermehrt Blut aus dem rechten Ventrikel in den linken Ventrikel und weiter über die Aorta abfließen müßte.

Bei dem Patienten R.L. wurde bei der Herzkatheteruntersuchung eine pulmonale Hypertension vom 60/40 mm Hg Druck im Stamm der Arteria pulmonalis und ein Ventrikeldruck von 80/0 mm Hg gemessen. Das von der Brustwand abgeleitete systolische Geräusch verhielt sich in Ruhe wie auch nach Alupent-Injektion analog dem oben geschilderten Fall: Es zeigte eine Amplitudenvergrößerung um 200 % und mehr gegenüber den Ausgangswerten.

III 3.8.2 Singulärer Ventrikel mit Truncus arteriosus communis

Ein systolisches Geräusch fehlt beim Truncus arteriosus communis fast nie; jedoch ist dieses sehr variabel in Bezug auf Form und zeitlichem Auftreten (MICHEL, 32).

Bei unserem Patienten war ein über Systole und Diastole sich erstreckendes, kontinuierliches Geräusch auszukultivieren. Die Entstehung dieses Geräuschphänomens ist umstritten. Nach der Alupent-Applikation stellte sich auch keine Veränderung im Phonokardiogramm ein, so daß eine Aussage zur Hämodynamik nicht möglich ist.

III 3.8.3 Pulmonalklappenmißbildung

Im Falle des 4-jährigen Patienten B.S., der mit einem deutlichen systolischen Geräusch, jedoch ohne Leistungseinschränkung zur stationären Aufnahme kam, wurde bei der speziellen Herzdiagnostik der Befund einer Pulmonalklappenmißbildung erhoben, ohne daß eine sichere Stenosierung der Klappen vorgelegen hätte. Das geht aus den Druckwerten der rechten Herzkammer von 40/5 mm Hg im Vergleich zu dem Druck in der Arteria pulmonalis von 32/8 mm Hg hervor. Im intrakardialen Phonokardiogramm wurde außer dem systolischen Geräusch zusätzlich noch ein diastolisches Geräusch registriert, das von dem auf die Brustwand aufgelegten Mikrophon erst nicht aufgezeichnet wurde.

Unter Alupent-Einwirkung stellte sich eine erhebliche Amplitudenzunahme in allen Nennfrequenzen des Phonokardiogramms ein, im Durchschnitt etwa um 200 %. Das Punctum maximum des systolischen Geräusches befand sich über dem 2. ICR links parasternal.

Da es sich bei dem systolischen Geräusch sicherlich nicht um ein Stenosegeräusch handelt, wäre am ehesten an eine Geräuschentwicklung infolge Wirbelbildung an einer Pulmonalklappenunebenheit zu denken: Es würde somit seinem Charakter nach dem akzidentellen funktionellen Geräusch nahestehen.

IV Besprechung der Ergebnisse

Die pharmakodynamisch-phonokardiographische Wirkung des Alupents wurde bei 62 Kindern im Alter von 3-15 Jahren geprüft. Nach der Beschreibung und Auswertung dieser Untersuchungen sollen die in der Einleitung aufgeworfenen Fragen beantwortet werden.

1. Wie verändert sich unter dem Einfluß von Alupent das

Phonokardiogramm von herzgesunden Kindern ?

Nach Alupent stellt sich eine Lautstärkenzunahme des I. Herztons ein. Die durchschnittliche prozentuale Amplitudenzunahme im Phonokardiogramm beträgt nach der 5. Minute post injectionem 140 % des Ausgangswertes.

Die Amplitude des II. Herztons wird dagegen kleiner. Das Maximum der durchschnittlichen Abnahme nach Alupent liegt in der 10. Minute bei 35 % des Ausgangswertes.

Beide Herztonveränderungen werden in der Abb. 3 graphisch wiedergegeben.

2. Wie verhält sich die Amplitude von akzidentellen systolischen Herzgeräuschen unter Alupent ?

Bei den 10 untersuchten Kindern mit akzidentellen systolischen Geräuschen konnten wir die Beobachtung machen, daß in allen Fällen eine erhebliche Amplitudenvergrößerung im Phonokardiogramm stattfand. Die Amplitudenmaxima traten in der 8.-10. Minute nach der Alupent-Applikation in den Nennfrequenzen m_2 und h des Phonokardiogramms auf, in denen ein durchschnittlicher Amplitudenzuwachs von 150-220 % gegenüber den Ausgangswerten erreicht wurde.

Außerdem verschwand infolge der unter Alupent auftretenden Herzfrequenzsteigerung das in der Regel zwischen I. Herzton und akzidentellem Geräusch liegende freie Intervall. Im Phonokardiogramm zeigte sich eine Verschmelzung der Schwingungsgruppen des I. Herztons mit den Anfangsschwingungen des akzidentellen systolischen Geräusches.

An dieser Stelle soll auch ein Befund erwähnt werden, den wir bei 10 herzgesunden Kindern ohne systolisches

Geräusch in Ruhe erheben konnten. Bei diesen Kindern stellte sich nämlich von der 5. Minute nach Alupent-Injektion an ausnahmslos ein früh- bis mesosystolisches strömungsbedingtes, also akzidentelles Geräusch ein, das allerdings nicht so hohe Amplitudenwerte erreichte wie das schon in Ruhe vorhandene akzidentelle systolische Geräusch herzgesunder Kinder.

3. Welche charakteristischen Veränderungen erfahren die Geräusche herzkranker Kinder unter Alupent ?

Da das Verhalten der Geräusche bei herzkranken Kindern nach Alupent-Gabe in den einzelnen Kapiteln bereits eingehend beschrieben wurde, sollen hier die Ergebnisse zusammengefaßt werden. Eine Übersicht über die Herzgeräusche in Ruhe und nach Alupent-Injektion gibt eine Synopsis (siehe Abb. 16).

Die an den Taschenklappen bei Aorten- und Pulmonalstenose entstehenden Austreibungsgeräusche wurden unter Alupent deutlich lauter, was sich in einem Zuwachs der Geräuschamplitude im Phonokardiogramm äußerte. Eine erkennbare Korrelation zwischen dem Grad einer valvulären Pulmonalstenose und dem erzielten Amplitudenzuwachs im Phonokardiogramm war bei den 5 Patienten mit valvulärer Pulmonalstenose nicht erkennbar.

Auch beim Vorhofseptumdefekt kam es zu einer Amplitudenzunahme, da das Geräusch als relatives Stenosegeräusch an der Pulmonalklappe entsteht. Bei den hämodynamisch dem Vorhofseptumdefekt gleichenden Herz- bzw. Gefäßmißbildungen des Canalis atrio-ventricularis communis und der partiellen Pulmonalvenenfehlmündung vergrößerte sich ebenfalls die Geräuschamplitude.

Im Falle einer Pulmonalklappenmißbildung, bei der sich kein Anhalt für eine Stenose fand, zeigte sich im Phonokardiogramm eine beträchtliche Amplitudenvergrößerung

um 200 % des Ruhewertes. Damit steht dieses Geräuschverhalten dem akzidentellen Geräusch herzgesunder Kinder nahe.

Auch die Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt und Eisenmenger-Reaktion zeigen nach Alupent einen Amplitudenzuwachs ihrer systolischen Geräusche.

Das systolische Geräusch des Ventrikelseptumdefektes weist im Phonokardiogramm ein indifferentes Verhalten auf, gleichgültig, ob der Defekt hämodynamisch wirksam oder unwirksam ist.

Ebenso ist es bei valvulären Pulmonalstenosen mit Ventrikelseptumdefekt sowie dem seltenen Fall eines singulären Ventrikels mit Truncus arteriosus communis.

Nur bei der Fallot'schen Tetralogie läßt sich eine Amplituden *a b n a h m e* des systolischen Geräusches nach Alupent bis zu 40 % der Ausgangswerte feststellen.

Bei den Patienten mit Ductus arteriosus apertus sind sowohl ein systolischer wie auch ein diastolischer Geräuschanteil zu beurteilen. Die systolische Komponente zeichnet sich durch einen Amplitudenzuwachs, die diastolische durch eine Amplitudenabnahme aus. Das gleiche Ergebnis findet man in Fällen mit Ductus arteriosus apertus und zusätzlicher Aortenisthmusstenose. Hat sich bei einem Ductus arteriosus apertus schon ein pulmonaler Hochdruck ausgebildet, so fehlt in Ruhe und unter Alupent das diastolische Geräusch, während der registrierbare systolische Geräuschanteil nach Alupent-Gabe unterschiedliches Verhalten zeigt.

4. In welcher Wechselbeziehung stehen die unter Alupent erhaltenen Amplitudenveränderungen mit den durch Alupent induzierten, hämodynamischen Umstellungen des Kreislaufs ?

Im Anschluß an die Beschreibungen der Amplitudenver-

Änderungen von Herztönen bzw. Herzgeräuschen im Phonokardiogramm nach Alupent-Injektion wurde bei allen untersuchten Kindern die Veränderung der Hämodynamik unter Alupent besprochen und mit deren Hilfe die Amplitudenschwankungen erklärt.

Grundsätzlich kann gesagt werden, daß Alupent in die Hämodynamik folgendermaßen eingreift (siehe auch Kap. II 1.2): Alupent erhöht das Herzminutenvolumen durch zweifachen Wirkungsangriff, nämlich einmal durch Steigerung der Herzfrequenz und zum anderen durch Steigerung des Schlagvolumens. Gleichzeitig sinkt der periphere Widerstand im großen Kreislauf ab, während der Widerstand in der Lungenstrombahn annähernd unverändert bleibt. Im Endergebnis steigt der systolische Blutdruck an, und der diastolische Druck fällt ab.

So kann die Lautstärkenzunahme des I. Herztons mit Hilfe des Quotienten von WIGGERS (42) erklärt werden:

Kammerdruckanstieg in mm Hg

Dauer des Kammerdruckanstiegs in msec

Die Abschwächung des II. Herztons kann mit der peripheren Druckabnahme im Systemkreislauf in Zusammenhang gebracht werden.

Was das akzidentelle Geräusch anbetrifft, so ist dasselbe häufig ein pulmonales Austreibungsgeräusch, das sich mit Zunahme des Schlagvolumens und daher der Ausflußgeschwindigkeit des Blutes in der Pulmonalarterie vergrößert.

In derselben Weise ist die Vergrößerung von Stenosegeräuschen (Pulmonalstenose, Aortenstenose, Vorhofseptumdefekt usw.) zu erklären.

Das Shuntgeräusch des offenen Ductus arteriosus, das einen systolischen und einen diastolischen Geräusch-

teil besitzt, richtet sich nach dem Druckgradienten zwischen Aorta und Arteria pulmonalis, der während der Systole zunimmt (Zunahme der Geräuschamplitude) und in der Diastole kleiner wird (Abnahme der Geräuschamplitude).

Bei den Patienten mit Herzfehlern, die einen Shunt auf Ventrikelebene besitzen, wird unter Alupent die Shuntgröße und somit die Lautstärke des Geräusches vor allem durch die Widerstandsabnahme im großen Kreislauf beeinflusst. Zu diesen Herzfehlern ist der Ventrikelseptumdefekt, die Septumdefekte mit Eisenmenger-Reaktion, die Fallot'sche Tetralogie und die valvuläre Pulmonalstenose mit verschiedenen Septumdefekten zu zählen. Eine einheitliche Reaktion ist bei diesen Herzfehlern nach Alupent-Gabe nicht zu ermitteln und auch nicht möglich, weil die jeweilige hämodynamische Ausgangssituation zu berücksichtigen ist. Betrachtet man zum Beispiel den Ventrikelseptumdefekt, so kann gesagt werden, daß durch den leichteren Abfluß des Blutes zur Peripherie hin theoretisch das Shuntvolumen am Septumdefekt abnehmen müßte; da jedoch unter Alupent ein größeres Schlagvolumen zu bewältigen ist, dürfte das Blutvolumen, welches durch den Shunt fließt, konstant bleiben. Anders liegen die Verhältnisse bei Links-Rechts-Shunt-Fehlern mit Eisenmenger-Reaktion, wo bereits ein Druckausgleich zwischen linkem und rechtem Herzen erreicht ist. Hier schafft Alupent durch seine Weiterstellung der Gefäßperipherie im großen Kreislauf einen rascheren Blutabfluß in die Aorta, da keine entscheidende Senkung des Pulmonalarteriendruckes eintritt, wodurch es unter Alupent zu einem höheren Shunt von der rechten zur linken Herzseite kommen dürfte, was die Lautstärkenzunahme unter Alupent erklären würde.

Eine wesentliche Rolle spielt die Widerstandsabnahme in der Aorta bei Pulmonalstenosen mit Ventrikelseptumdefekt, bei denen das Blut infolge des Hindernisses in

der Ausflußbahn des rechten Ventrikels zum linken Herzen durch den Septumdefekt ausweicht.

Besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten bei der Fallot'schen Tetralogie, wo noch eine reitende Aorta den Abfluß zum großen Kreislauf hin erleichtert. Da das Geräusch im wesentlichen an der Pulmonalklappe entsteht, findet sich hier eine Verkleinerung der Geräuschamplitude, während bei der einfachen Pulmonalstenose mit Septumdefekt ein Gleichbleiben der Geräuschamplitude zu registrieren ist.

5. Ergeben sich differentialdiagnostische Möglichkeiten bei der Verwendung von Alupent zur pharmakodynamischen Phonokardiographie ?

Diese Frage ist grundsätzlich zu bejahen, da sich nach Alupent-Injektion bei den einzelnen Patienten mit Herz- bzw. Gefäßmißbildungen typische Reaktionen der Geräuschamplituden ergeben (siehe die bei der Beantwortung der 3. Frage gemachten Angaben).

So könnte sich als Ergänzung der üblichen kardiologischen Vorfelddiagnostik, wie Auskultation des Geräusches mit Bestimmung des Punctum maximum, Phonokardiogramm in Ruhe mit Beurteilung von Form und Lage der Geräuschamplituden, EKG, Röntgen, Puls kurvenschreibung, vergleichende Blutdruckmessung an oberer und unterer Extremität usw., besonders in vorkommenden Zweifelsfällen die pharmakodynamische Phonokardiographie auch mit Alupent als nützlich erweisen.

Mit dem Amylnitrit-Test haben RAUTENBURG (34 c) u.a. bereits ein Verfahren entwickelt, das erlaubt, die akzidentellen systolischen Geräusche herzgesunder Kinder von den organischen Herzfehlern zu differenzieren. Unter der Amylnitrit-Wirkung kommt es beim Vorliegen eines akzidentellen Herzgeräusches in 90 % der Fälle zu einer Vergrößerung der systolischen Geräuschamplitude, während außer den Stenosegeräuschen der Taschenklappen alle ande-

ren für das Kindesalter wichtigen Herzfehler mit einer Verkleinerung ihrer Geräuschamplitude im Amylnitrit-Test reagieren. Pharmakodynamisch-phonokardiographische Untersuchungen bei angeborenen Herzfehlern wurden außerdem mit anderen Substanzen durchgeführt, so zum Beispiel mit Phenylephrin, Noradrenalin bzw. Adrenalin, Veritol u.a., die vor allem auch in der Ergänzung des Amylnitrit-Tests wertvoll erscheinen (RAUTENBURG, 34 d). Die Tabelle 1 ermöglicht einen Vergleich des Geräuschverhaltens bei den angeborenen Herzfehlern unter einigen der oben genannten Testsubstanzen.

Im einzelnen könnte Alupent vier differentialdiagnostische Verwendungsmöglichkeiten als pharmakodynamisch-phonokardiographische Testsubstanz finden:

1. Durch die Verwendung von Alupent ist das systolische Geräusch des Vorhofseptumdefektes, das grundsätzlich nach Alupent-Injektion eine deutliche Amplitudenzunahme erfährt, leicht von dem systolischen Geräusch des Ventrikelseptumdefektes abzugrenzen, da dieses in seiner Lautstärke unverändert bleibt. Diese Differentialdiagnose kann erfahrungsgemäß mittels der physikalischen Untersuchungsmethoden manchmal schwerfallen. Ähnlich verhält es sich mit den Geräuschen der Pulmonalklappenstenose sowie der selteneren Aortenklappenstenose im Gegensatz zum Ventrikelseptumdefekt, die ebenfalls nach Alupent-Gabe ausnahmslos lauter werden.

Da im Amylnitrit-Test die Geräuschamplitude beim Vorhofseptumdefekt nicht immer einheitlich größer, beim Ventrikelseptumdefekt aber kleiner wird, könnte Alupent zur Differenzierung eines bestehenden systolischen Geräusches benutzt werden, wenn durch den Amylnitrit-Test vorher in den Untersuchungen ein akzidentelles Geräusch bzw. eine Aorten- oder Pulmonalstenose durch eine Amplitudenverkleinerung ausgeschlossen worden ist.

2. Leider gelingt es mit Alupent nicht, die verschiedenen Formen des Ventrikelseptumdefektes - wie mit dem Phenylephrine-Test (VOGELPOEL und Mitarb., 40 c) -

zu unterscheiden. Man kann aber mit Hilfe von Alupent einen Ventrikelseptumdefekt mit Eisenmenger-Reaktion von einem solchen ohne fixierte pulmonale Hypertension unterscheiden, da bei einem unkomplizierten Ventrikelseptumdefekt eine eindeutige Amplitudenveränderung des Geräusches fehlt, beim Vorliegen einer Eisenmenger-Reaktion aber eine Geräuschamplitudenzunahme erfolgt.

BOUSVAROS (6) konnte bei Verwendung von Noradrenalin-Infusionen beim Vorhofseptumdefekt keine einheitliche Änderung des Geräuschverhaltens finden, bei Ventrikelseptumdefekten jedoch eine Intensivierung des systolischen Geräusches nach Noradrenalin; er konnte damit aber nicht den Ventrikelseptumdefekt mit und ohne Eisenmenger-Reaktion voneinander unterscheiden.

3. Als einziges systolisches Geräusch reagiert bei angeborenen Herzfehlern das systolische Geräusch der Fallot'schen Tetralogie nach Alupent-Injektion mit einer in allen Fällen eindeutigen Amplitudenabnahme. Hierbei entspricht die Reaktion derjenigen von Amylnitrit; allerdings werden unter Amylnitrit auch die systolischen Geräusche mancher Vorhofseptumdefekte und aller Ventrikelseptumdefekte sowie diejenigen vieler Klapfenfehler leiser.
4. Die Diagnose eines Ductus arteriosus apertus läßt sich erhärten, wenn nach Alupent-Injektion der systolische Geräuschanteil lauter, der diastolische dagegen leiser wird. Beim Amylnitrit-Test verkleinern sich beide Geräuschanteile. Liegt aber schon ein pulmonaler Hochdruck vor, dann kann bereits in Ruhe das diastolische Geräusch fehlen; über das systolische Geräusch kann dann aber keine eindeutige Aussage gemacht werden.

Wie aus den eben geschilderten differentialdiagnostischen Möglichkeiten hervorgeht, erweist sich Alupent als ein hämodynamisch wirksames Pharmakon, das im Sinne der

pharmakodynamischen Phonokardiographie zur unterstützenden und weiterführenden Diagnostik von Herzgeräuschen als Ergänzung des Amylnitrit-Testes und auch anderer Tests brauchbar ist.

V Zusammenfassung

Nach der Erläuterung pharmakodynamisch-phonokardiographischer Tests als Untersuchungsverfahren zur Differentialdiagnose von Herz- bzw. Gefäßmißbildungen wurde Alupent als neue derartige Testsubstanz vorgestellt. Es schien auf Grund seiner Fähigkeit, auf die Hämodynamik in gesetzmäßiger Weise einzuwirken, zur Ausarbeitung eines differentialdiagnostischen Untersuchungsverfahrens geeignet.

Nach der Schilderung der Untersuchungsmethodik mit Angaben über Applikationsart, Dosierung und Auswertung der Schallkurven wurde im speziellen Teil der Arbeit zunächst über die Reaktionsweise der Herzscharllkurve beim herzgesunden Kind nach der Alupent-Injektion berichtet. Dabei ergaben die Messungen in allen Fällen eine signifikante Amplitudenvergrößerung des I. Herztons und ein gegensinniges Verhalten des II. Herztons. Bemerkenswert war das Neuauftreten eines früh- bis mesosystolischen Geräusches, das als akzidentelles Geräusch im Sinne eines pulmonalen Austreibungsgeräusches gedeutet wird.

In den folgenden beiden Kapiteln wurde das Verhalten des akzidentellen systolischen Geräusches sowie der Geräusche von verschiedenen angeborenen Herz- und Gefäßmißbildungen nach Alupent-Applikation beschrieben. Dabei wurde eine einleitende Beschreibung der jeweiligen anatomischen Verhältnisse bei den einzelnen Vitien vorausgeschickt, um das Verständnis für die Hämodynamik in Ruhe und unter dem Alupent-Einfluß zu erleichtern.

Mit Ausnahme einiger kombinierter bzw. seltener angeborener Herz- und Gefäßmißbildungen ließen sich innerhalb der einzelnen Gruppen von Vitien einheitliche Reaktionsweisen der Schallamplituden unter Alupent nachweisen, die in einer Synopsis gegenübergestellt wurden. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Schallkurven und der Hämodynamik ließ sich in den meisten Fällen erbringen.

In der abschließenden Diskussion über differentialdiagnostische Möglichkeiten einer Verwendung des Alupent als Teststoff bei der pharmakodynamischen Phonokardiographie konnten folgende Ergebnisse aufgezeigt werden:

Alupent besitzt die Möglichkeit, andere pharmakodynamisch-phonokardiographische Testsubstanzen zu ergänzen. So kann es unter anderem zur Unterscheidung der Geräusche von Ventrikel- und Vorhofseptumdefekten beitragen. Daneben gelingt es, einen Ventrikelseptumdefekt mit fixiertem pulmonalem Hochdruck (EISENMENGER-Reaktion) von einem solchen ohne derartige Komplikation auf Grund des Geräuschverhaltens zu differenzieren..

Auch beim Ductus arteriosus apertus läßt sich am Geräuschverhalten eine Unterscheidung darüber treffen, ob sich bereits ein pulmonaler Hochdruck eingestellt hat oder nicht.

Hervorzuheben ist die Tatsache, daß lediglich das systolische Geräusch der Fallot'schen Tetralogie eine Verkleinerung seiner Amplitude zeigte.

VI

Literaturverzeichnis

- (1) AHLQUIST, R.P.: Study of adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)
- (2) ASH, R. and D. FISCHER: Manifestations and results
of treatment of patent ductus
arteriosus in infancy and child-
hood; an analysis of 138 cases.
Pediatrics 16, 695 (1955)
- (3) BAACKE, H.H.: Spastische Bronchitis bei Lungen-
tuberculose.
Med. Welt 1962, 662
- (4) BLASCHKO, H.: Amine Oxidase and Amine Metabolism.
Pharmacol. Rev. 4, 415 (1952)
- (5) BONDI, S.: Die Entstehung der Herzgeräusche.
Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk.
50, 308 (1936)
- (6) BOUSVAROS, G.A.: Effect of norepinephrine on the
phonocardiographic, auscultatory
and hemodynamic features of con-
genital and acquired heart
disease.
Amer. J. Cardiol. 8, 328 (1961)
- (7) CREVASSE, L.E.: The use of a vasopressor agent as
a diagnostic aid in auscultation.
Amer. Heart J. 58, 821 (1959)
- (8) DAUM, S., J. STIKSA, L. NIKODYMOVA, A. PETRLE and
G. SVORCIK: Der Einfluß von Orci-
prenalin auf die Zirkulation in
der Lunge.
Arzneim.-Forsch. 17, 565 (1967)

- (9) EIDRIDGE, F.L. and H.N. HULTGREN: Physiologic closure of ductus arteriosus in newborn infant.
J. clin. Invest. 34, 987 (1955)
- (10) ELLIOT, W.C. and R. GORLIN: Isoproterenol in treatment of heart disease.
J. Amer. med. Ass. 197, 315 (1966)
- (11) ENDRYS, J. and A. BARTOVA: Pharmacological methods in the phonocardiographic diagnosis of regurgitant murmurs.
Brit. Heart J. 24, 207 (1962)
- (12) ENGELHARDT, A., W. HOEFKE und H. WICK: Zur Pharmakologie des Sympathomimetikums 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1 hydroxy-2 isopropylaminoäthan.
Arzneim.-Forsch. 11, 521 (1961)
- (13) EPSTEIN, N.: The heart normal infants and children.
J. Pediat. 32, 39 (1948)
- (14) FLEISCH, A.O., F. SCHAUB und A. BÜHIMANN: Phonokardiographische Befunde beim Vorhofseptumdefekt.
Z. Kreisl.-Forsch. 46, 62 (1957)
- (15) FRICK, M.H., P.L. HALONEN and O. PARASALO: Coarctation of the aorta. Clinical features.
Acta chir. scand. 119, 357 (1960)
- (16) GMACHL, E.: Über die Amplitude des I. Herztons.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 20, 375 (1954)

- (17) GROSSE-BROCKHOFF, F., F. LOOGEN und A. SCHAEDE:
Angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen.
in: Hdb. inn. Med., hrsg. von G. von BERGMANN, W. PREY und H. SCHWIEGK,
4. Aufl., Bd. IX/3.
Berlin-Göttingen-Heidelberg; Springer
(1960)
- (18) GÜNTHER, W.: Spirographisch-experimentelle Untersuchungen mit 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1 hydroxy-2 isopropylamino-äthan.
Arzneim.-Forsch. 11, 525 (1961)
- (19) HAMM, J. und H. FABEL: Atemarbeit und Broncholyse bei chronischem Asthma bronchiale.
Dtsch. med. Wschr. 86, 2285 (1961)
- (20a) HEINTZEN, P.: In: Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen bei Kindern und Jugendlichen.
Hrsg. von W. GATEL, 3. Aufl., Bd. II, Stuttgart: Thieme 1963
- (20b) HEINTZEN, P. und N. MORAKABATI: Phonokardiographische Untersuchungen über die Lautstärke der Herztöne im Kindesalter.
Z. Kinderheilk. 88, 107 (1963)
- (21) HERBERG, D. und H.H. SESSNER: Erste Erfahrungen mit dem Adrenalinderivat Alupent bei bronchospastischen Zuständen.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1133 (1961)
- (22) HESS, M.: Alupent, ein neues Broncholytikum.
Med. Klin. 56, 1502 (1961)

- (23) HESS, W.R.: Die Entstehung des ersten Herztones.
Dtsch. Arch. klin. Med. 132, 69
(1920)
- (24) HOHNLOSER, E.: Experimentelle Untersuchungen mit dem neuen Aludrin-ähnlichen Broncholytikum Alupent unter besonderer Berücksichtigung der Kreislaufreaktion bei Hypertonikern.
Med. Wschr. 15, 453 (1961)
- (25a) HOLLIDACK, K.: Die Phonokardiographie, ihre Bedeutung für die sinnesphysiologischen Grundlagen der Herzauskultation und ihre diagnostische Verwendung.
Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. NF 3, 407 (1952)
- (25b) HOLLIDACK, K.: Lehrbuch der Auskultation und Perkussion.
5. Aufl., Stuttgart: Thieme 1963
- (25c) HOLLIDACK, K. und D. WOLF: Atlas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie und verwandter Untersuchungsmethoden.
3. Aufl., Stuttgart: Thieme 1966
- (26) HÜRTHLE, K.: Über die Erklärung des Kardiogramms mit Hilfe der Herztonmarkierung und über eine Methode zur mechanischen Registrierung der Töne.
Dtsch. med. Wschr. 19, 77 (1893)
- (27) KNOLL, W.F.: Pharmakodynamische Phonokardiographie mit Veritol im Kindesalter.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1969

- (28) KRACKHARDT, H. und K.W. SCHNEIDER: Lungenfunktions-analytische Untersuchungen zur symptomatischen Behandlung des chronischen Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. 89, 2454 (1964)
- (29a) LEATHAM, A. and S. GRAY: Auscultatory and phonocardiographic signs of atrial septal defect. Brit. Heart J. 18, 193 (1956)
- (29b) LEATHAM, A. and D.W. WEITZMAN: Auscultatory and phonocardiographic signs of pulmonary stenosis. Brit. Heart J. 19, 303 (1957)
- (30) LEWIS, J.K. and W. DOCK: The Origin of Heart Sounds and their Variations in Myocardial Disease. J. Amer. med. Ass. 110, 271 (1938)
- (31) LUISADA, A.A., O.M. HARING, C. ARAVANIS, L. CARDI, E. JONA and A.B. ZILLI: Murmurs in children: A clinical and graphic study in 500 children of school age. Amer. J. Int. Med. 48, 597 (1958)
- (32) MICHEL, D.: Angeborene Herzfehler. Auskultation-Phonokardiographie-Differentialdiagnose. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964
- (33) ONAT, T.: Die Volumenbelastung des rechten Ventrikels. Röntgenologische, phonokardiographische und elektrokardiographische Korrelations-

studien.

Cardiologia 39, 191 (1961)

- (34a) RAUTENBURG, H.W.: Methodische Grundlagen des Amylnitrit-Tests bei der Herzdagnostik im Kindesalter.
Med. Klin. 60, 252 (1965)
- (34b) RAUTENBURG, H.W.: Über pharmakodynamisch-phonokardiographische Testverfahren.
Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk., NF 25, 75 (1967)
- (34c) RAUTENBURG, H.W.: Der Amylnitrit-Test im Kindesalter.
Grundlagen der pharmakodynamischen Phonokardiographie.
Stuttgart-New York: Schattauer 1968
- (34d) RAUTENBURG, H.W.: Pharmakodynamische Phonokardiographie.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1750 (1969)
- (35) ROSSI, E.: Herzkrankheiten im Säuglingsalter.
Stuttgart: Thieme 1954
- (36) SOLOFF, L.A., M.F. WILSON, W.L. WINTERS jr. and J. ZATUCHI: Responses of cardiac murmurs to norephrine.
Circulation 18, 783 (1958)
- (37a) SPITZBARTH, H.: Klinische Studien zur Entstehung der akzidentellen systolischen Geräusche über der Auskultationsstelle der Pulmonalklappe.
Arch. Kreisl.-Forsch. 22, 1 (1955)

- (37b) SPITZBARTH, H., H. WEYLAND und E.F. GERSMEYER:
Akzidentelle systolische Herzgeräusche und Strömungsgeschwindigkeit in der Lungenschlagader.
Z. Kreisl.-Forsch. 47, 965 (1958)
- (37c) SPITZBARTH, H. und P. ALBERS: Beobachtungen über Veränderungen der physikalischen Kreislaufgrößen beim Menschen nach Verabreichung von 1-(3.5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2 isopropylamino-äthan.
Arzneim.-Forsch. 11, 528 (1961)
- (38) STIKSA, J., S. DAUM und L. NIKODYMOVA: Der Einfluß von Orciprenalin auf die regionale Beziehung zwischen Belüftung und Durchblutung bei irreversiblen Bronchialobstruktionen.
Arzneim.-Forsch. 17, 568 (1967)
- (39) STUCKEY, D., B. DOWD and H. WALSH: Cardiac murmurs in school children.
Med. J. Australia 44, 36 (1957)
- (40a) VOGELPOEL, L., V. SCHRIRE, M. NELLEN and A. SWANEPOEL:
The use of amyl nitrite in the differentiation of Fallot's Tetralogy from pulmonary stenosis with intact ventricular septum.
Amer. Heart J. 57, 803 (1959 b)
- (40b) VOGELPOEL, L., V. SCHRIRE, W. BECK, M. NELLEN and A. SWANEPOEL: The atypical murmur of minute ventricular septal defect and its recognition by amyl nitrite and phenylephrine.
Amer. Heart J. 62, 101 (1961)

- (40c) VOGELPOEL, L., V. SCHURE, W. BECK, M. NELLEN and A. SWANEPOEL: Variations in the response of the systolic murmur to vasoactive drugs in ventricular septal defect with special reference to the paradoxical response in large defects with pulmonary hypertension.
Amer. Heart J. 64, 169 (1962)
- (41) WICK, H. und A. ENGELHARDT: Über einige Resorcin-äthanolamine mit sympathomimetischer Wirkung.
Arch. exp. Path. Pharm. 241, 523 (1961)
- (42) WIGGERS, C.J.: Factors determining the relative intensity of the heart sounds in different auscultation areas.
Arch. int. Med. 24, 471 (1919)
- (43) WOLTER, H.H.: Korrelationen zwischen Hämodynamik und Herzschall.
Bibl. cardiologica, Fasc. 14.
Basel-New York: S. Karger 1963
- (44) ZIDEK, R.: Pneumometrische Untersuchungen und klinische Beobachtungen über den bronchospasmolytischen Effekt eines neuen antiasthmatischen Sprühdoseninhaltes.
Med. Welt 1963, 1421
- (45) ZUCKERMANN, R.: Normale und veränderte Herztöne.
Z. Kreisl.-Forsch. 50, 74 (1961)

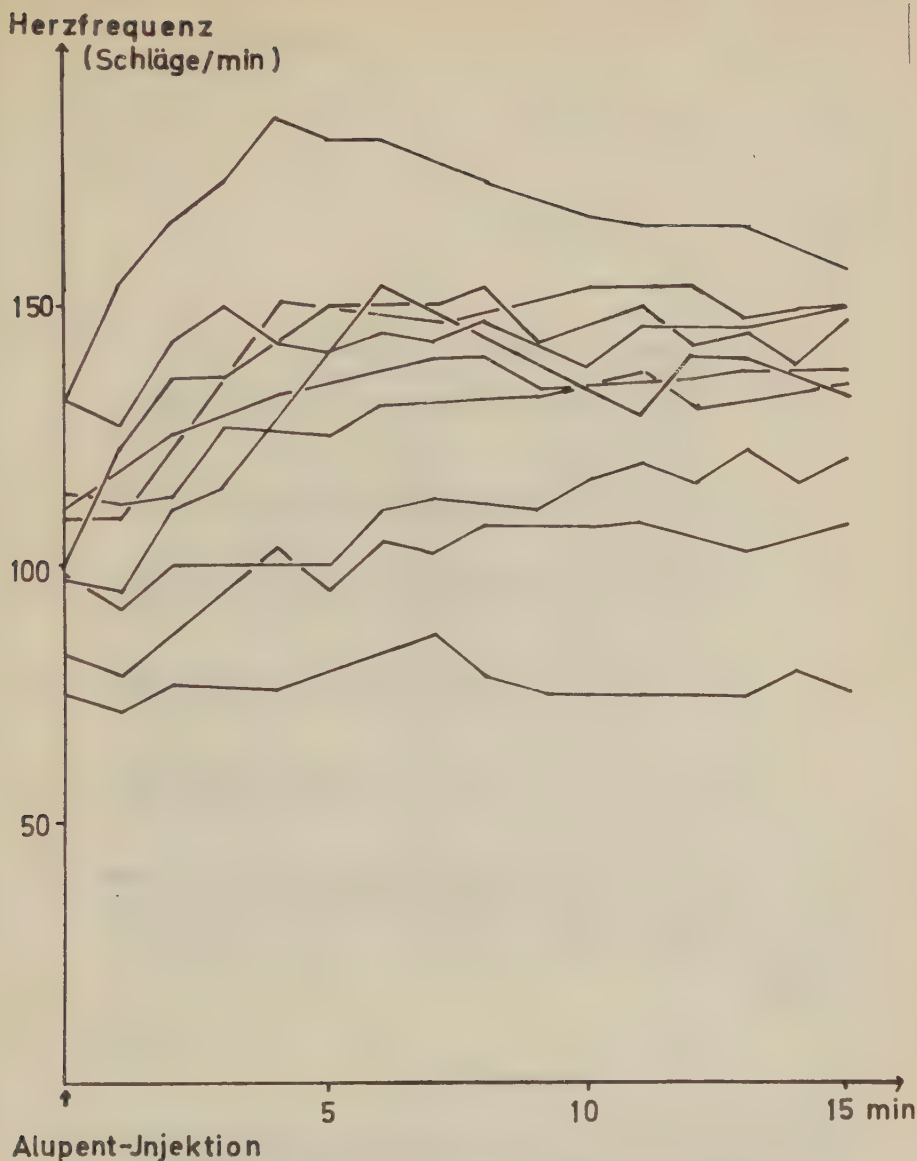


Abb. 1

Herzfrequenzzunahme unter Alupent. Graphische Darstellung des Frequenzverhaltens von 10 Einzelversuchen über einen Zeitraum von 15 Minuten nach Alupent-Applikation.

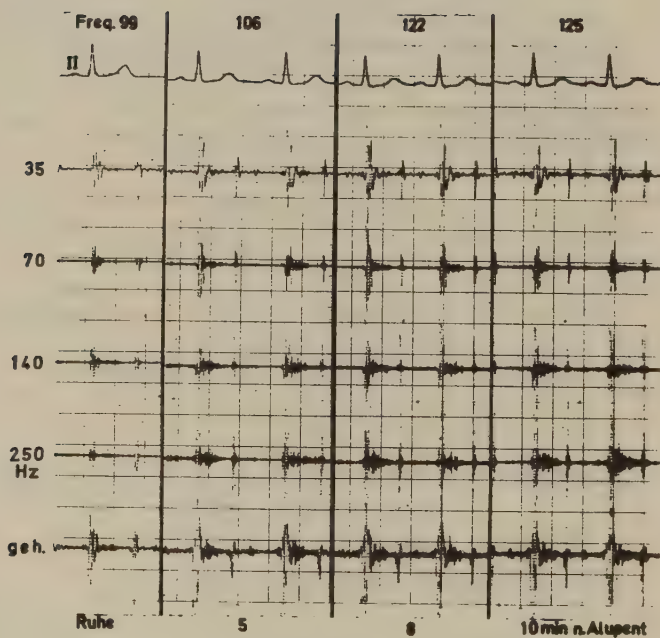


Abb. 2

Herzschallkurve unter Alupent beim herzgesunden Kind ohne akzidentelles Geräusch in Ruhe. Amplitudenvergrößerung des I. Herztons, -verkleinerung des II. Herztons. Typisches Neuauftreten eines früh- bis mesosystolischen, spindelförmigen Geräusches von der 5. Minute an (Pat. M.R., 8 Jahre).

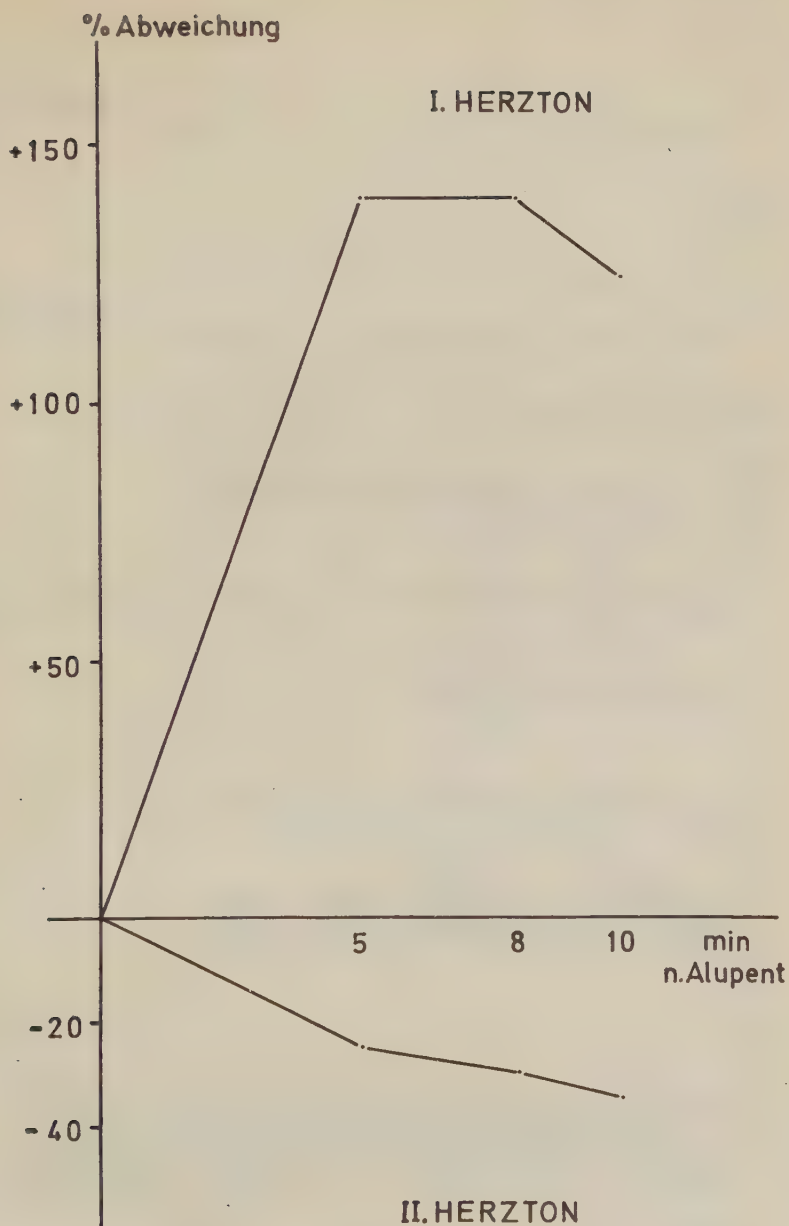
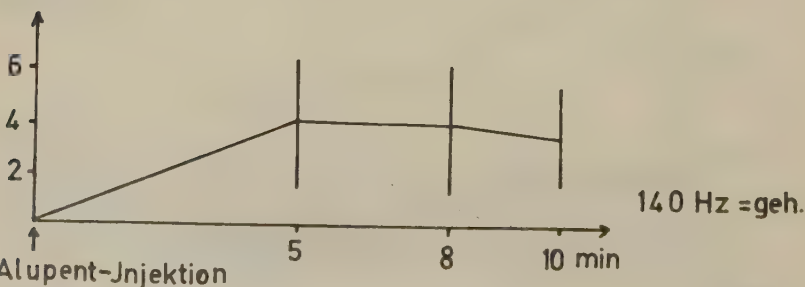
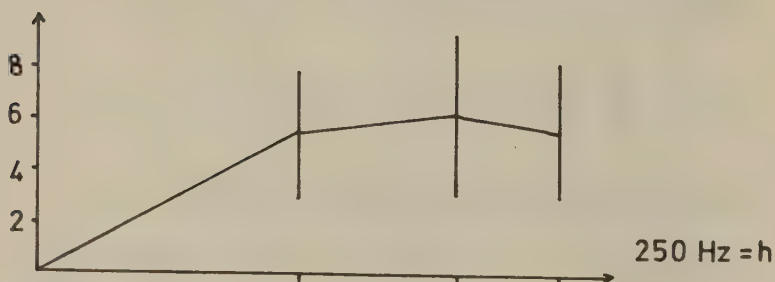
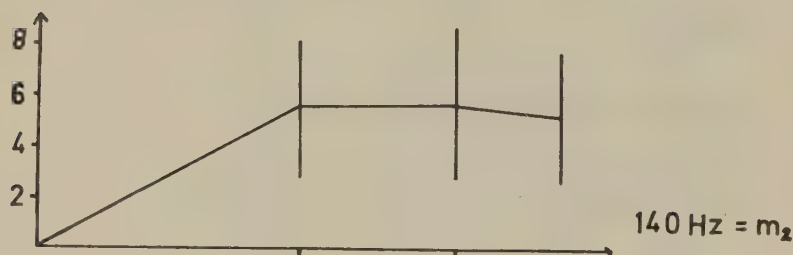
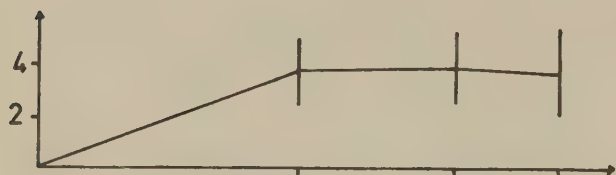


Abb. 3

Verhalten der Lautstärke der Herztöne bei herzgesunden Kindern (Mittelwerte aus 10 Versuchen mit Alupent).

Amplitudenhöhe



Alupent-Injektion

Abb. 4

Graphische Darstellung vom neuauftretenden früh- bis meso-systolischen Geräusch bei herzgesunden Kindern unter der Alupent-Einwirkung. Berücksichtigung der Standardabweichung bzw. Streuung (s) vom Mittelwert. Dimensionen der Ordinate: 1 mm Amplitudenabweichung im Original = 5 mm in der Abbildung.

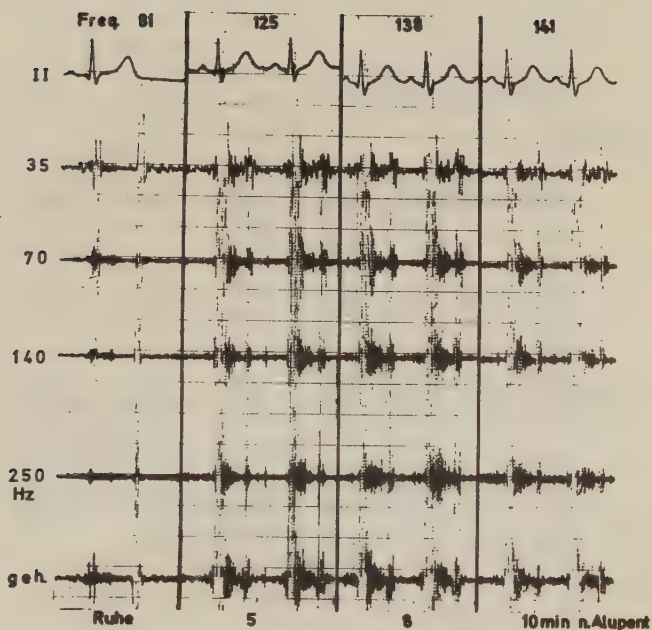


Abb. 5

Herzschallkurve unter Alupent beim herzgesunden Kind mit akzidentellem, systolischem Geräusch in Ruhe. Typisches Verhalten der Herztonamplituden. Deutliche Amplitudenvergrößerung des Geräusches (Pat. H.K., 6 Jahre).

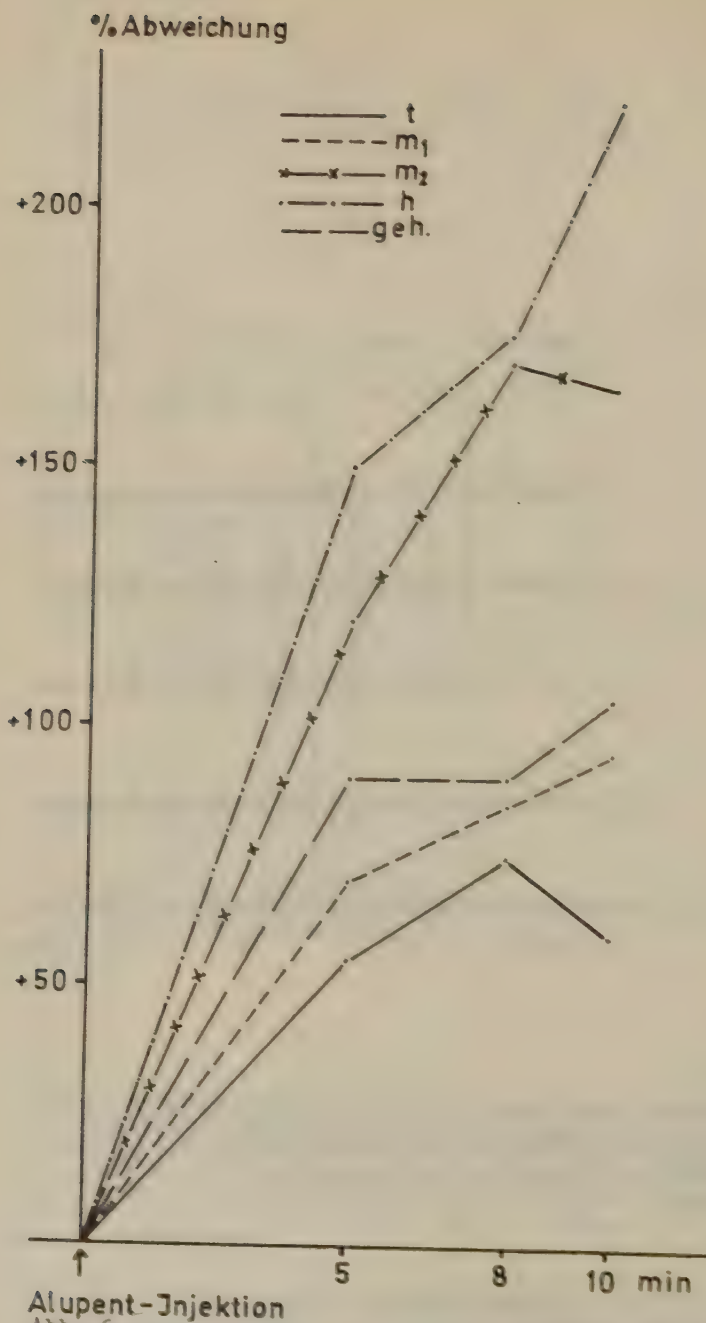


Abb. 6

Unter Alupent starke Amplitudenvergrößerung beim akzentuierten systolischen Geräusch (Kurve der mittleren prozentualen Abweichung).

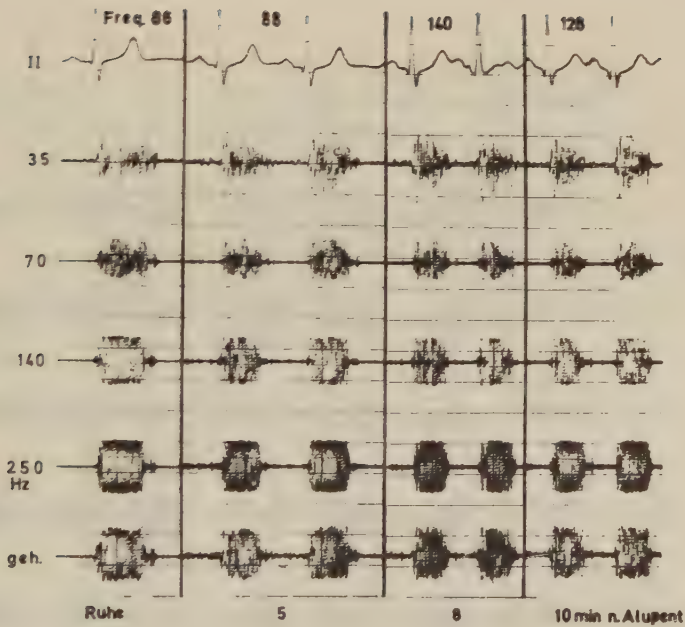


Abb. 7

Typische Herzschallkurve des systolischen Geräusches beim Ventrikelseptumdefekt. Indifferentes Verhalten der Geräuschamplitude unter Alupent (Pat. M.W., 11 Jahre).

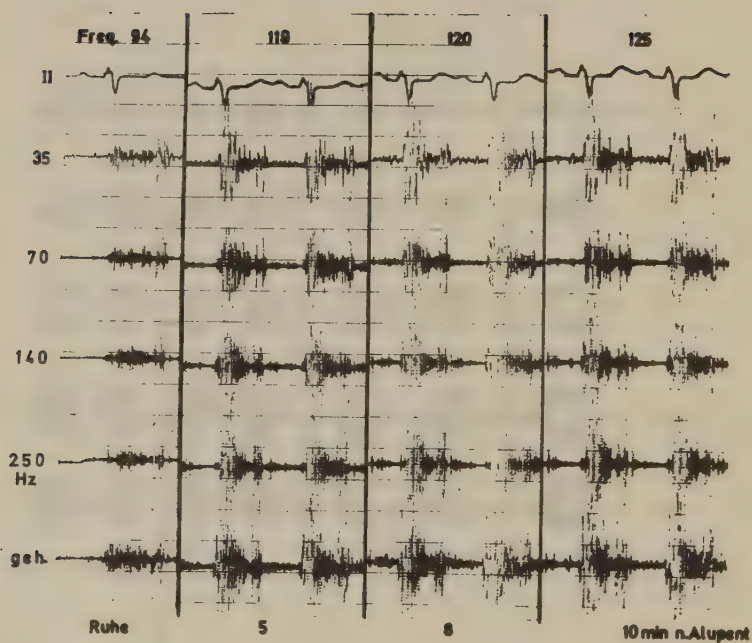
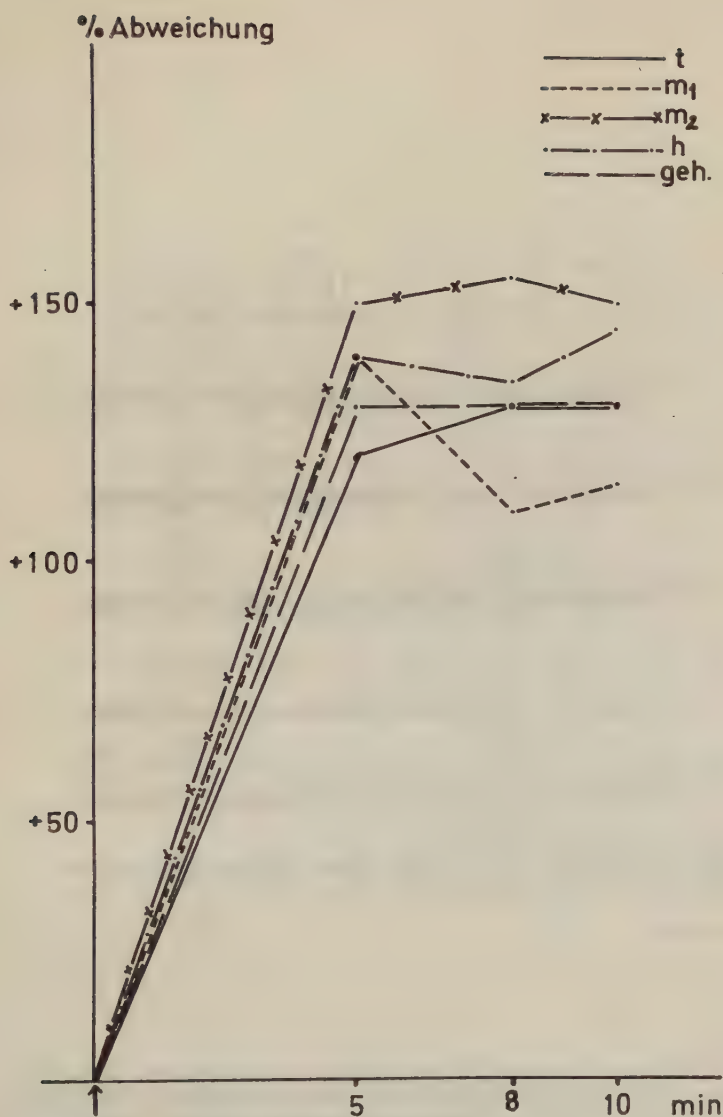


Abb. 8

Pharmakodynamisch-phonokardiographisches Untersuchungsergebnis beim Vorhofseptumdefekt: Unter Alupent erhebliche Amplitudenvergrößerung des systolischen Geräusches (Pat. P.Ü., 4 Jahre).



Alupent-Injektion

Abb. 9

Graphische Darstellung der Amplitudenveränderung des systolischen Geräusches unter Alupent bei Herzfehlern mit Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene (ASD I, ASD II, partielle Pulmonalvenenfehlmündung, Canalis atrio-ventricularis).

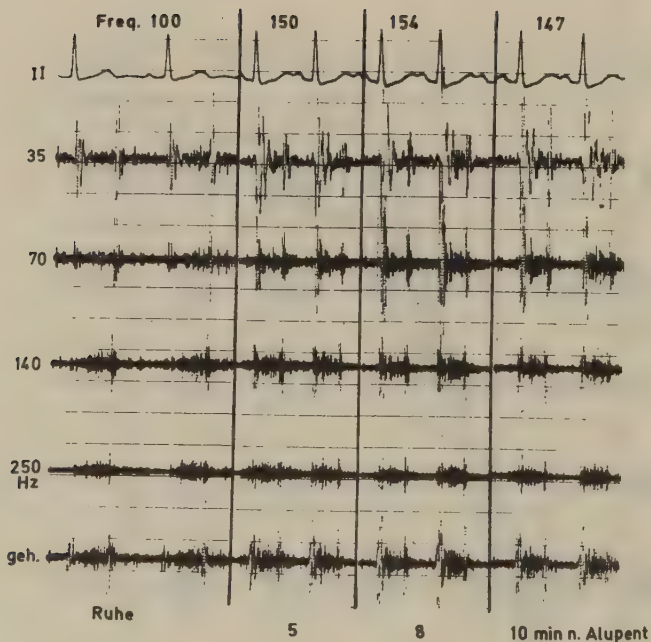


Abb. 10

Systolisch-diastolisches Herzgeräusch beim Ductus arteriosus apertus. Amplitudenzunahme der systolischen, -verkleinerung der diastolischen Geräuschkomponente unter Alupent (Pat. W.L., 7 Jahre).

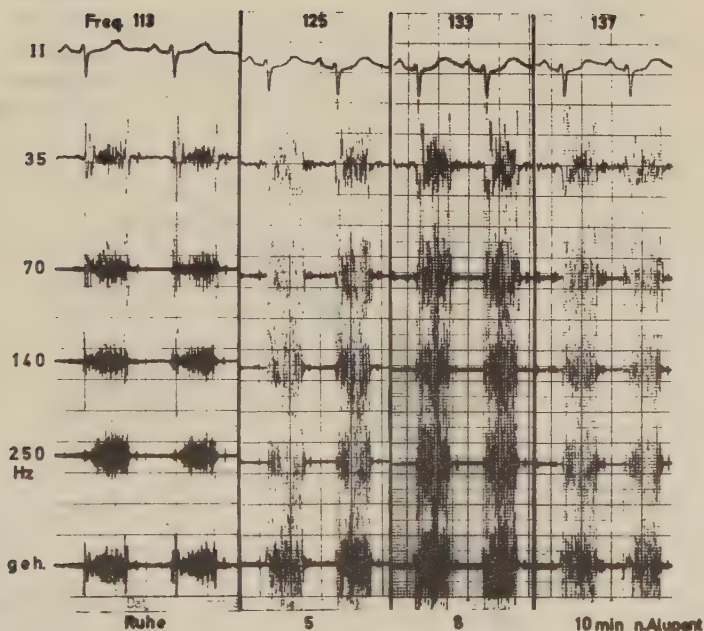


Abb. 11

Typische Herzschallkurve bei der valvulären Pulmonalstenose. Unter Alupent deutliche Amplitudenzunahme des systolischen, spindelförmigen Geräusches (Pat. B.S., 6 Jahre).

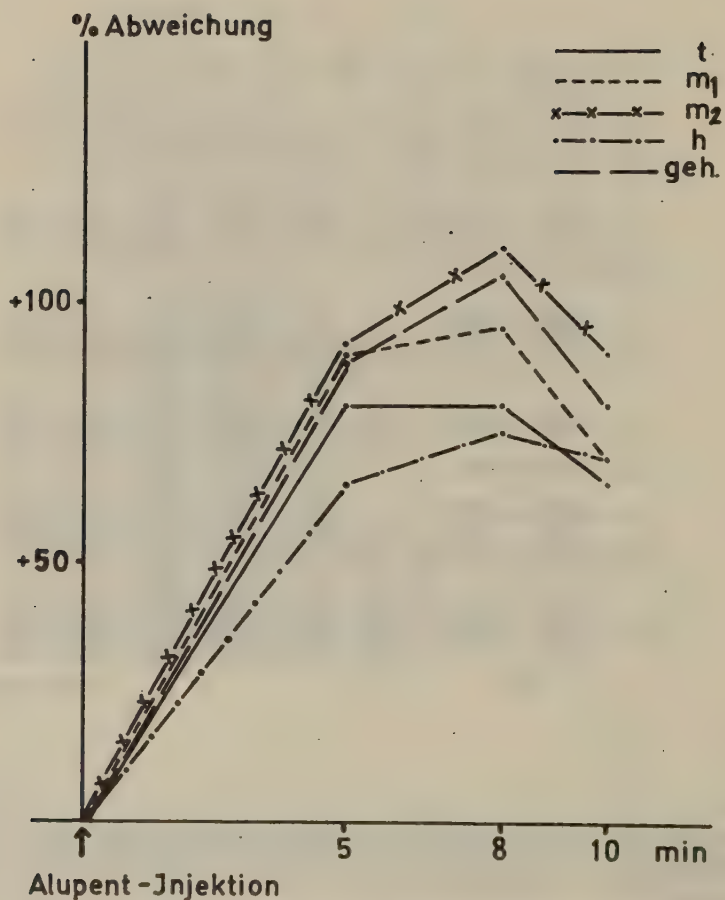


Abb. 12

Graphische Darstellung des Geräuschverhaltens bei 5 Patienten mit valvulärer Pulmonalstenose. Deutliche Amplitudenerhöhung des systolischen Geräusches unter Alupent.

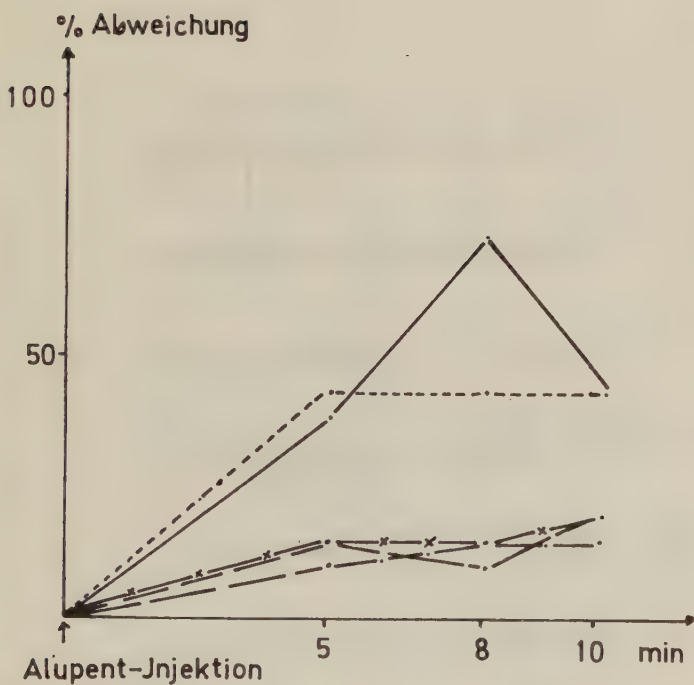


Abb. 13

Graphische Darstellung des Verhaltens des systolischen Herzgeräusches bei einem Fall von valvulärer Aortenstenose. Deutliche Amplitudenvergrößerung des systolischen Geräusches unter Alupent.

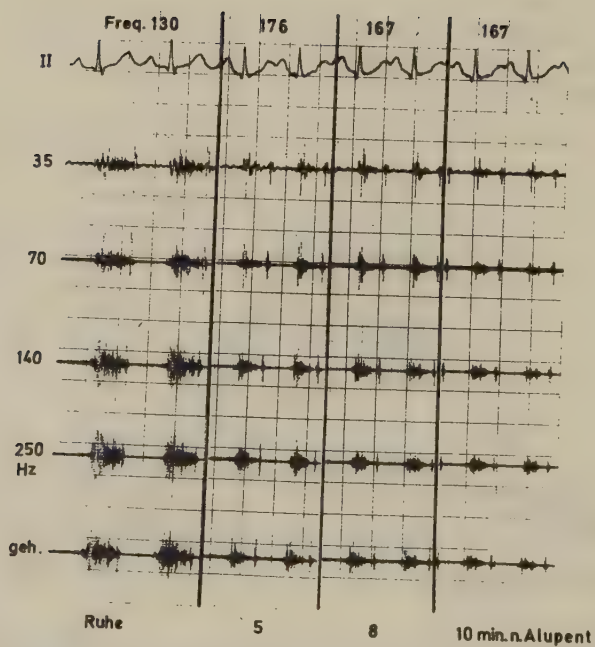


Abb. 14

Herzschallkurve unter Alupent bei Fallot'scher Tetra-
logie. Unter Alupent deutliche Amplitudenverkleine-
 rung (Pat. M.G., 5 Jahre).

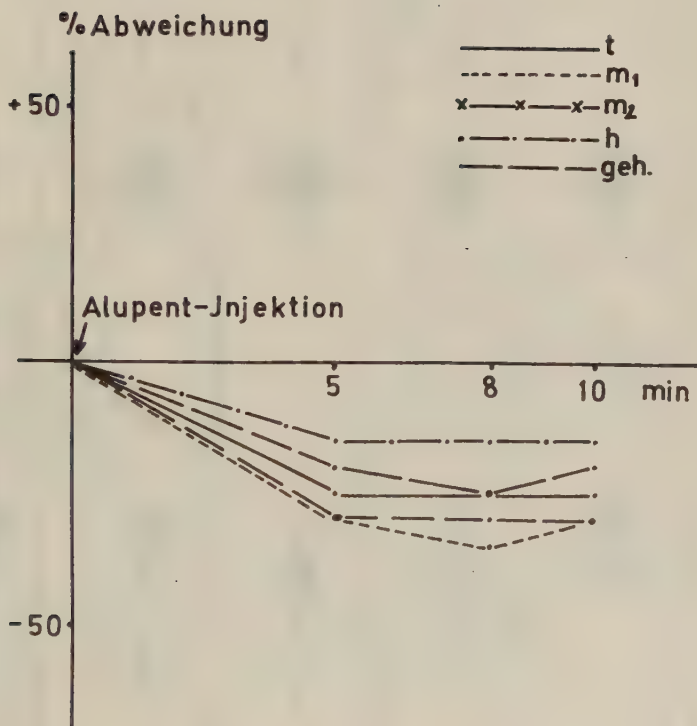
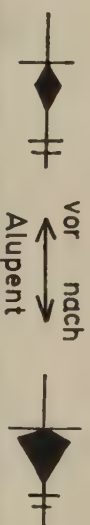


Abb. 15

Graphische Darstellung des Verhaltens des systolischen Geräusches bei der Fallot'schen Tetralogie. Deutliche Amplitudenabnahme des systolischen Geräusches.

akzidentelles Geräusch



PST

Stenosegeräusche

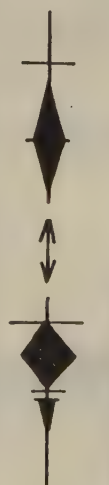
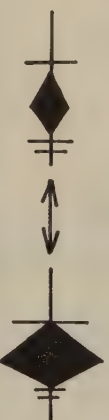
AST



ASD

Shuntgeräusche

Ductus art. apert.



VS D(hämodyn. wirksam, o. pulmon. Drucksteig.)



VSD (mit pulmon. Drucksteig.)

Fallot IV



Abb. 16
Schematische Übersicht über das Geräuschverhalten der wichtigsten Herz- bzw. Gefäßmibildungen unter der Alupent-Einwirkung.

	Akzident. systol. Geräusche								
	Aortenstenose								
	Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikel-septum								
	Ventrikelseptumdefekt ohne pulmonalen Hochdruck								
	Ventrikelseptumdefekt mit Eisenmenger-Reaktion								
	Vorhofseptumdefekt								
	systol.	Ductus arteriosus apertus							
	diastol.								
	Fallot'sche Tetralogie								
Amylnitrit	++	++	++	-	+	+od. =	-	-	-
Phenylephrin	-	-	=	++	=	?	?	?	++
Veritol	+	+	+od. =	+	+	+	+	+	+
Nor-Adrenalin	=	-od. +	+	+	?	=	+	+	+
Methoxamin	-	-od. =	-od. =	+	?	=	+	+	+
Alupent	++	+	++	=	+	++	+	-	-

Tab. 1: Übersicht über die verschiedenartigen Reaktionen der Herzgeräusche bei unterschiedlichen pharmakodynamisch-phonokardiographischen Teststoffen.

Zeichenerklärung:

++ = starke Vergrößerung der Geräuschamplitude
 + = gleichbleibende Geräuschamplitude
 - = Verkleinerung der Geräuschamplitude
 ? = Verhalten noch nicht untersucht

Lebenslauf

Am 28. September 1943 wurde ich als Tochter des Steuersekretärs Alois Markstein und seiner Ehefrau Helene in Neurode/Schlesien geboren.

Nach der Aussiedlung unserer Familie aus Schlesien im Jahre 1946 kamen wir nach Büppel/Varel in Friesland, wo ich die ersten beiden Volksschulklassen besuchte. Die restlichen Grundschuljahre sowie 9 Jahre in einem Realgymnasium für Mädchen verbrachte ich in Gießen/Hessen. Hier nahm ich auch an der Justus Liebig-Universität das Studium der Humanmedizin auf und legte die ärztliche Vorprüfung ab. Nach einem einsemestrigen Studium an der Universität Köln setzte ich meine Ausbildung in Gießen fort und bestand am 29. Januar 1969 die ärztliche Prüfung.

Seit 1969 bin ich mit Wilhelm F. Knoll, einem Fachkollegen, verheiratet.

Vom 1. März 1969 an leiste ich meine Medizinalassistentenzeit im Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt am Main, ab. Zur Zeit arbeite ich auf der Abteilung für Innere Medizin.

